



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**ANÁLISE DE FATORES SOCIOECONÔMICOS, CLÍNICOS, GENÉTICOS E DE
CÁRIE DENTÁRIA EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DE
SERGIPE**

ARACAJU

2014

GABRIELA MANCIA DE GUTIERREZ

**ANÁLISE DE FATORES SOCIOECONÔMICOS, CLÍNICOS, GENÉTICOS E DE
CÁRIE DENTÁRIA EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DE
SERGIPE**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia da
Universidade Federal de Sergipe para
obtenção do título de Mestre em
Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Alvim Pereira.

Aracaju

2014

GABRIELA MANCIA DE GUTIERREZ

**ANÁLISE DE FATORES SOCIOECONÔMICOS, CLÍNICOS, GENÉTICOS E DE
CÁRIE DENTÁRIA EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DE
SERGIPE**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia da
Universidade Federal de Sergipe para
obtenção do título de Mestre em
Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Alvim Pereira.

Data de Aprovação: _____/_____/_____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Daniel Maranhã da Rocha

Prof^a. Dr. Fabiano Alvim Pereira

Prof^a. Dra. Maria Teresa Botti Rodrigues Santos

*Dedico este trabalho aos meus pais, Manuel e
Estefania, pessoas essenciais na minha
existência, pelo amor incondicional, dedicação,
esforços não medidos, pelo exemplo de vida.
Muito obrigada! Tudo que sou devo a vocês e
tudo que faço é por vocês.*

AGRADECIMENTOS

Nesta página muito especial deste trabalho, gostaria de agradecer a algumas pessoas, dentre as muitas que me ajudaram a realizá-lo.

Agradeço a Deus, por iluminar o meu caminho até aqui. Sempre abrindo portas para a realização das minhas conquistas e guiando meus passos.

Em especial aos meus pais, Manuel e Estefania pelo estímulo, incentivo e preocupação comigo. As minhas irmãs que mesmo distante sei que estão sempre torcendo por mim.

A meu noivo, João Paulo, companheiro de todos os momentos e que mesmo longe me incentivou a nunca desistir.

Ao Prof. Fabiano Alvim, pela orientação desde os primeiros passos na pesquisa científica, pelo incentivo, confiança e amizade.

A Prof.^a Cláudia Montes pela paciência e disposição em me passar seu vasto conhecimento laboratorial e em genética.

As alunas Érika e Mariana que sempre me ajudaram muito e estiveram sempre prontas para auxiliar e desenvolver a pesquisa com muito carinho e dedicação. A Fabricio, Virgínia, Tássia, Rivanele e Bruno que também participaram da pesquisa.

Aos meus amigos do mestrado em especial Diego, Breno, Liliane, Vanessa e Michele que sempre trocamos ideias, angústias, risadas e incentivos constantes.

Aos colegas de trabalho Fabrício e Breno que sempre me incentivaram, apoiaram e em parte espero que eu também tenha incentivado a vocês a realizar o mestrado.

Aos funcionários do Departamento de Odontologia (DOD), pela ajuda na realização da pesquisa.

A todos os funcionários e coordenação das Creches “Mãe Maria” e “Casinha de Jesus” por toda a disponibilidade.

Aos pacientes, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

Muito Obrigada!

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.”
(Cora Coralina)

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética mendeliana causada por uma mutação originando uma hemoglobina anormal (HbS). Pessoas com AF apresentam susceptibilidade aumentada as infecções, inflamações, isquemias, episódios de dor e necroses teciduais, bem como alterações no sistema estomatognático e em suas estruturas anexas. O objetivo deste trabalho é analisar fatores socioeconômicos, clínicos, genéticos e de cárie dentária em crianças com anemia falciforme no Estado de Sergipe. Este estudo epidemiológico transversal controlado envolveu 210 voluntários, 70 indivíduos com AF compondo o grupo de estudo (GE) e 140 controles (GC). O GE foi pareado com o GC em idade e gênero. A coleta de dados incluiu entrevista com os responsáveis, verificação de prontuários e exame clínico odontológico. As análises estatísticas foram feitas no SPSS versão 20, considerando um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$). A média de idade da amostra foi $6,73 \pm 2,62$. A maioria (74,3%) dos pais do GE possuía escolaridade baixa, além de 45,7% estarem nas classes econômicas mais baixas (D e E). No GE foram observadas doenças sistêmicas coadjuvantes a AF e comorbidades da AF. No que se refere a cárie dentária, 29 (41,4%) dos voluntários do GE e 46 (36,9%) do GC apresentaram cárie zero. Os índices de cárie na dentição permanente não demonstram diferença estatística entre os grupos, porém o componente cariado (C) apresentou diferença estatística entre os grupos, tanto para dentes ($p = 0,028$) quanto para superfícies ($p = 0,035$). As frequências dos genótipos e alelos dos SNPs rs1143641, rs1143633, rs1143634 não apresentaram semelhança com as populações africana subsaariana (YRI) ou europeia (CEU). Os genótipos pró-inflamatórios do SNP rs1143634 apresentou baixa prevalência no GE: modelo aditivo [TC (32,8%) e TT (3,0%)], recessivo [TT (3,0%)] e dominante [TC+TT (35,8%)]. Com os dados pode-se concluir que o GE demonstrou perfil socioeconômico mais baixo em comparação ao GC. A análise descritiva de doenças sistêmicas e complicações demonstra prejuízos à saúde e qualidade de vida nos indivíduos com AF. Os grupos apresentaram uma experiência de cárie dentária semelhante, sem diferença estatística entre os índices de cárie, porém o componente cariado com valor mais alto em pacientes com AF na dentição permanente. Com relação ao perfil genético, as frequências dos genótipos e alelos indicam miscigenação étnica da população estudada entre as populações YRI e CEU. Os genótipos pró-inflamatórios não apresentaram alta prevalência no GE e não se pode avaliar o seu impacto, sendo esta avaliação somente possível com número amostral aumentado. Os resultados demonstram que os pacientes com AF tem um prejuízo da saúde advindo do quadro sistêmico e oral, necessitando de acompanhamento priorizado e precoce.

Descritores: Cárie Dentária, Anemia Falciforme, Interleucina-1 beta, Polimorfismo Genético.

ABSTRACT

Sickle cell anemia (HbSS) is a mendelian genetic disorder caused by a point mutation (A/T) on hemoglobin's beta globin gene, originating an abnormal hemoglobin called hemoglobin S (HbS). People with HbSS have more susceptibility to develop infections, inflammation, ischemia, episodes of pain and tissue necrosis, as well as changes in the stomatognathic system and its associated structures. The aim of this study was to evaluating socioeconomic, clinical, genetic and caries in children with HbSS in the State of Sergipe. This cross-sectional case-control study involved 210 volunteers, 70 HbSS composing the study group (SG) and 140 composing the group of control (CG). The SG was paired with CG on age and gender. Data collection included interviews with the parent/guardian, verification of medical records and clinical examination. Statistical analyzes were performed using SPSS version 20, considering a confidence interval of 95% ($p < 0.05$). The mean age of the sample was 6.73 ± 2.62 . The majority (74.3%) of the patient's parents of SG had little schooling, and 45.7% are in the lower economic classes (D and E). In SG were observed coadjuvant systemic diseases and comorbidities of HbSS. Regarding dental caries, 29 (41.4%) of the volunteers of SG and 46 (36.9%) of the CG showed zero decay. The caries indices in permanent teeth showed no statistical difference between groups, although the decay component (C) performed statistically different between the groups, for teeth ($p=0.028$) and to surfaces ($p=0.035$). The frequencies of genotypes and alleles of SNPs rs1143641, rs1143633, rs1143634 showed no similarity to the European (CEU) and Sub-Saharan African (YRI) populations. The proinflammatory genotypes for SNP rs1143634 presented: additive [TC (32.8%) and CC (3.0%)], dominant [TC + CC (35.8%)] and recessive [CC (3.0%)]. With the data it can be concluded that SG showed lower socioeconomic profile compared to the CG. The descriptive analysis of systemic diseases and complications demonstrated harm to health and quality of life in the population with HbSS. The groups had a similar experience of tooth decay, no statistical difference between caries indices. The genetic profile frequencies of genotypes and alleles indicate ethnic mix of the population studied between CEU and YRI populations. The pro-inflammatory genotypes didn't show high prevalence in SG and can't evaluate their impact, this evolution just can be possible with indreased sample size. The results demonstrate that the patients with HbSS have a health impairment arising because of the systemic and oral aspects, requiring prioritized monitoring and early monitoring.

Key-words: Dental Caries; Anemia, Sickle Cell; Interleukin-1beta; Polymorphism, Genetic

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
AF	Anemia Falciforme
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CEB	Câmara de Educação Básica
CEU	População Europeia
ceod	Índice de Dentes Cariados, com Extração indicada e Obturados na dentição decídua
ceos	Índice de Superfícies Cariadas, com Extração indicada e Obturados na dentição decídua
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFO	Conselho Federal de Odontologia
CNE	Conselho Nacional de Educação
CPOD	Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados na dentição permanente
CPOS	Índice de Superfícies Cariadas, Perdidos e Obturados na dentição permanente
CVO	Crise Vaso-Oclusiva
Des-Re	Desmineralização-Remineralização
DF	Doença Falciforme
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ET-1	Endotelina-1
EUA	Estados Unidos da América
GC	Grupo Controle
GE	Grupo de Estudo
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbAS	Traço Falciforme
HbF	Hemoglobina Fetal

HbS	Hemoglobina S
HbSC	Doenças de hemoglobina SC
HbSS	Anemia Falciforme
Hib	<i>Haemophilus influenza</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HU	Hospital Universitário
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IFN- γ	Interferon-gama
IL	Interleucina
IL-1 β	Interleucina – 1 beta
IMC	Índice de Massa Corporal
IPV	Índice de Placa Visível
LD	Desequilíbrio de Ligação
LDH	Lactato Desidrogenase
MS	Ministério da Saúde
NO	Óxido Nítrico
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PGE2	Prostaglandinas E2
PNE	Pacientes com Necessidades Especiais
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
SE	Sergipe
SNPs	Polimorfismos de Nucleotídeo Simples
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLRs	Toll-Like
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFS	Universidade Federal de Sergipe
VO	Vaso-Oclusão
YRI	População Africana Subsaariana

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Exemplo de heredograma do gene para o HbS	20
Figura 2. Vaso-oclusão devido ao afoiçamento das hemácias	21
Figura 3. Componentes da Via Inflamatória. A via inflamatória consiste em indutores, sensores, mediadores e os tecidos-alvo. Os componentes específicos apresentados representam apenas uma pequena amostra de uma variedade de diferentes sensores, mediadores e os tecidos-alvo envolvidos na resposta inflamatória.	26
Figura 4. Representação das moléculas envolvidas na hemólise intravascular e bioatividade do NO na AF. O processo de hemólise libera hemoglobina, arginase e LDH no plasma, iniciando um ataque global à via da arginina-NO. A Hb livre e a formação de radicais livres rapidamente reagem e destroem o NO. A arginase depleta os níveis de arginina, principal substrato para a formação do NO, levando às alterações vasculares e ao processo de vaso-oclusão.	28
Figura 5. Diagrama ilustrando a cascata de eventos fisiopatológicos derivados da polimerização da HbS dioxigenada.	29
Figura 6. Vaso-oclusão na anemia falciforme. (1) Os eritrócitos falciformes aderem-se ao endotélio vascular anormal. (2) Hemólise. Estes fatores resultam em um estado pró-inflamatório manifestado em parte pela adesão de leucócitos (3) e pela agregação plaquetária (6). O aumento da endotelina-1 (ET-1) e o sequestro do NO pela Hb livre resulta em um aumento do tônus vascular (4). O estreitamento do lúmen vascular acontece secundário à proliferação de célula muscular lisa e fibroblastos na camada íntima (5). O resultado final é a ocorrência de vasculopatia (7) e oclusão (8).	31
Figura 7. Interleucina-1, seu receptor e antagonista	32
Figura 8. Fluxograma com a composição do grupo de estudo (GE)..	51
Figura 9. Mesa clínica contendo duas soluções de glicose a 3% esterilizada para realizar o bochecho, um pacote estéril contendo um odontoscópio e uma espátula de madeira.	52
Figura 10. Células epiteliais bucais sedimentadas por centrifugação a 4000 rpm durante 10 minutos, formando o <i>pellet</i> celular.	53

Figura 11. O sobrenadante descartado e o <i>pellet</i> celular foi novamente suspenso em 1.300 µl de tampão de extração (TE) [10 mM Tris - HCl (pH 7,8), EDTA 5 mM, SDS a 0,5%]	53
Figura 12. Após o <i>overnight</i> em banho-maria o conteúdo foi adicionado em eppendorf de 2 ml	53
Figura 13. Após a adição de 500 µl de solução de acetato de amônio gelado, todos os eppendorf foram agitados no vórtex sobre máxima vibração por 5 minutos.	54
Figura 14. Centrifuga para eppendorf.	54
Figura 15. Após a centrifugação dividiu-se o sobrenadante em dois tubos de eppendorf de 1,5 ml, colocando 900 µl em cada e o sedimento desprezado.....	54
Figura 16. Placa contendo 96 poços, em cada poço havia um volume final de 20µl (10 µL de <i>TaqMan® Genotyping Master Mix</i> (Applied Biosystems), 2 µL da <i>TaqMan® SNP Genotyping Assay, Human SM</i> (Applied Biosystems), 6 µL de água deionizada ultrapura e 2 µL de DNA).	56
Figura 17. Índice de CPOD e seus componentes entre os grupos da amostra.....	65
Figura 18. Índice de CPOS e seus componentes entre os grupos da amostra.....	65
Figura 19. Índice de ceod e seus componentes entre os grupos da amostra.	66
Figura 20. Índice de ceos e seus componentes entre os grupos da amostra.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de ceod/CPOD da região nordeste do Brasil.....	38
Tabela 2. Valores de ceod/CPOD da região nordeste do Brasil e de Aracaju (SE). .	38
Tabela 3. Parâmetros gerais da amostra.	61
Tabela 4. Condições sistêmicas relacionadas à anemia falciforme.	62
Tabela 5. Variáveis relacionadas à saúde bucal	63
Tabela 6. Índice de cárie dentária e seus componentes para dente e superfície nos grupos estudo e controle	64
Tabela 7. Frequência de distribuição de genótipos/alelos da amostra do estudo em comparação com população CEU e YRI.....	67
Tabela 8. Resultado das análises de modelos genéticos no gene <i>IL1B</i> rs1143634 C/T para genótipos pró-inflamatórios em indivíduos com anemia falciforme	67

SUMÁRIO

1. Introdução	16
1.1 Anemia Falciforme	16
1.2 Moduladores genéticos relacionados à gravidade clínica na anemia falciforme	17
1.3 Relação entre anemia falciforme e cárie dentária	18
2. Revisão de Literatura	20
2.1 Anemia falciforme	20
2.2 Tratamento da anemia falciforme	24
2.3 Inflamação	25
2.4 O estado inflamatório da anemia falciforme	27
2.5 Interleucina (IL-1 β)	32
2.6 Doença cárie	34
2.7 Plausibilidade biológica entre cárie e anemia falciforme	39
3. Objetivos	45
3.1 Objetivo geral	45
3.2 Objetivos específicos	45
4. Materiais e Métodos	46
4.1 Tipo de estudo e população	46
4.2 Cálculo do tamanho amostral	46
4.3 Critérios de inclusão	46
4.3.1 Critérios de inclusão do grupo de estudo (GE)	46
4.3.2 Critérios de inclusão do grupo controle (GC)	47
4.4 Critérios de exclusão	47
4.4.1 Critérios de exclusão do grupo de estudo (GE)	47
4.4.2 Critérios de exclusão do grupo controle (GC)	47
4.5 Coleta de dados por meio do exame clínico odontológico	47
4.6 Variáveis independentes	49
4.7 Sistemática de coleta de dados	50
4.8 Análise tagSnps no gene <i>IL1B</i>	55
4.9 Análise estatística	56
5. Resultados	58
6. Discussão	68
7. Conclusão	75

Referências	76
Apêndice A	93
Apêndice B	94
Anexo A	97
Anexo B	99
Anexo C	100
Anexo D	101
Anexo E	102

1 INTRODUÇÃO

1.1 ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme (AF) (siclemia ou drepanocitose) é uma doença hereditária, autossômica recessiva, caracterizada por uma alteração na molécula da hemoglobina normal, a hemoglobina A (HbA) em hemoglobina S (HbS), ligada à descendência de populações originárias principalmente da África (BRASIL, 2007). Essa alteração na hemoglobina é decorrente da mutação no ácido desoxirribonucléico (DNA), caracterizada pela substituição da adenina por timina (GAG por GTG), codificando valina em vez de ácido glutâmico, na posição 6 da cadeia de β -hemoglobina. A HbS (a letra S deriva da palavra inglesa *sickle*, traduzida como foice) é uma hemoglobina morfológicamente anormal que provoca alterações nos glóbulos vermelhos (STUART & NAGEL, 2004).

Em condições normais, as hemácias são capazes de sofrer deformação, o que permite que elas circulem através de vasos estreitos e carreguem o oxigênio (O_2) para todos os tecidos do corpo. As hemácias falciformes são eritrócitos rígidos e não deformáveis, possuem dificuldade de circulação principalmente pelos pequenos vasos sanguíneos, havendo uma redução na quantidade de O_2 transportado. Devido ao formato de foice das hemácias, aumenta a capacidade de adesão destas células ao endotélio capilar e a vida média desses eritrócitos é diminuída. A grande deposição de hemácias falciformes reduz a luz dos capilares (VEKILOV, 2007; KATO et al., 2009). Porém esse processo de vaso-oclusão (VO) compreende eventos complexos e bem característicos da anemia falciforme. Os danos frequentes ao endotélio pelos eritrócitos falciformes (KATO et al., 2009), adesão alterada de leucócitos ao endotélio vascular (McINTYRE et al., 2003) e elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias (GRAIDO-GONZALEZ, 1998; HEBBEL et al., 2004; LANARO et al., 2009) são alguns dos fatores que podem ativar o endotélio vascular, comprometendo a integridade do vaso e promovendo maior adesão de células vermelhas, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular contribuindo para o processo de vaso-oclusão e estado de inflamação crônica nos pacientes com AF (ZAGO & PINTO, 2007).

A anemia falciforme é uma das doenças genéticas mendelianas de maior importância epidemiológica no Brasil e no mundo (CANÇADO & JESUS, 2007; WEATHERALL et al., 2005). A distribuição da AF no Brasil é bastante heterogênea, dependendo da ancestralidade da população. As regiões de predomínio étnico africano apresentam maiores índices de AF. Assim, a prevalência de heterozigotos para a AF é maior nas regiões Norte e Nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões Sul e Sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (CANÇADO & JESUS, 2007). A anemia falciforme afeta 0,1% a 0,3% da população negra brasileira, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população devido ao alto grau de miscigenação em nosso país (BANDEIRA et al., 1999).

A oclusão dos vasos sanguíneos é responsável pela maioria das manifestações e complicações clínicas da anemia falciforme, que podem levar a infarto de tecidos, disfunção de vários órgãos e sistemas do corpo humano e dor osteo-muscular crônica (REDDING-LALLINGER & KNOLL, 2006; KATO et al., 2009; REES et al., 2010).

Assim como em outras doenças crônicas, aspectos psicossociais afetam a adaptação emocional e social durante toda a vida do indivíduo (VILELA et al., 2012). Devido a suas diversas complicações, pacientes com AF podem possuir autoestima baixa e desenvolver sentimentos de depressão, desde a fase infantil à adulta. Segundo próprios relatos dos pacientes, a dor osteomuscular constante é a causa provável de baixa qualidade de vida, desestabilização física e emocional dos mesmos (VILELA et al., 2012; MENEZES et al., 2013; PEREIRA et al., 2013; DOS SANTOS & GOMES NETO, 2013).

1.2 MODULADORES GENÉTICOS RELACIONADOS À GRAVIDADE CLÍNICA NA ANEMIA FALCIFORME

Mais de 100 diferentes biomarcadores de sangue e urina foram identificados para a AF. Alguns destes indicam danos específicos a órgãos ou processos sistêmicos. Biomarcadores têm sido úteis na identificação de vários mecanismos patológicos, incluindo uma exacerbação do processo inflamatório. A mensuração destes pode ser útil no prognóstico destes pacientes (REES & GIBSON, 2012).

Células do sistema imunológico estimulam a produção de mediadores pró e anti-inflamatórios, como por exemplo, as interleucinas (IL) (PERALA et al., 1992; HARADA et al., 1996). O conjunto destas citocinas tem sido considerado fator chave na regulação do perfil das respostas inflamatória e imunológica. Pacientes com AF têm um perfil pró-inflamatório aumentado e genótipos específicos podem exacerbar ainda mais esse perfil pró-inflamatório já aumentado (BANDEIRA et al., 2014).

Polimorfismo genético é um mecanismo pelo qual indivíduos podem apresentar variações e demonstrar associação com uma susceptibilidade maior à doença (TREVILATTO et al., 2003). A maioria dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são trocas que ocorrem em uma frequência alta no genoma humano (VENTER et al., 2001) e podem afetar a função dos genes (HU et al., 2005), produzindo uma proteína diferente.

1.3 RELAÇÃO ENTRE ANEMIA FALCIFORME E CÁRIE DENTÁRIA

A cárie dentária é uma doença multifatorial e, para desenvolver-se, faz-se necessária a interação em condições críticas de quatro fatores primários representados por: i) Hospedeiro susceptível, ii) Colonização bucal por microrganismos cariogênicos, iii) Consumo frequente de carboidratos fermentáveis (GONZÁLEZ SANZ et al., 2013) e iv) Tempo para que o processo possa ocorrer (NEWBRUN, 1983 citado por LIMA, 2007).

Epidemiologicamente é a doença complexa, crônica e infecciosa mais prevalente dentre as doenças da infância em todo o mundo (PETERSEN, 2003).

A cárie é uma patologia que apresenta caráter altamente destrutivo e debilitante. Quando nos estágios avançados da doença podem ocorrer sérios prejuízos à fonação, deglutição e alimentação decorrentes da destruição das coroas clínicas dos elementos dentários (MSEFER, 2006). A depender do estágio no qual se busca tratamento, o mesmo se torna mais complexo e especializado, podendo apresentar custo mais elevado em comparação ao tratamento precoce e preventivo. Associadas a essas dificuldades funcionais, observam-se alterações emocionais e sociais (MSEFER, 2006; HUGO et al., 2012), gerando um impacto negativo na qualidade de vida (FEITOSA & COLARES, 2003; PETERSEN, 2003; FEITOSA et al., 2005).

A plausibilidade biológica do prejuízo ao complexo dentino-pulpar e/ou risco aumentado à cárie, em indivíduos com AF, pode ser explicada pelas seguintes hipóteses:

- i) Desordens metabólicas que afetam a formação de minerais (COX & SONI, 1984 citado por SAMS et al., 1990), com alterações na estrutura do esmalte e da dentina (MENDES et al., 2011).
- ii) Importantes moduladores genéticos relacionados à gravidade clínica na anemia falciforme (STEINBERG, 2009) também podem ter um papel significativo no processo relacionado à formação da cárie por meio da regulação da inflamação e regeneração dos tecidos.
- iii) Crises vaso-oclusivas (CVO) que comprometem a microcirculação da polpa aumentando o risco de necrose pulpar assintomática (COSTA et al., 2013; DEMIRBAŞ KAYA et al., 2004).

Considerando que: i) na literatura, existem poucos trabalhos relacionando a cárie e anemia falciforme; ii) estes artigos não possuem padronização quanto ao diagnóstico da AF, desta forma trazendo vieses importantes que comprometem as conclusões; iii) os artigos apresentam dados conflitantes quanto ao risco de cárie dentária em paciente com AF. Neste contexto a relação de risco a cárie em indivíduos com AF carece elucidação, desta forma sendo necessários estudos que analisem a experiência de cárie, fatores socioeconômicos e individuais em crianças com anemia falciforme no Estado de Sergipe.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANEMIA FALCIFORME

Dentre os dezesseis tipos de doença falciforme (DF), a anemia falciforme representa o genótipo mais comum e a apresentação clínica mais grave da doença (REES et al., 2010; FERNANDES et al., 2010). A AF ocorre quando a criança herda o gene para produzir a HbS do pai e da mãe, resultando na forma homozigótica SS (HbSS). Quando, porém, a criança herda esse gene somente de um dos pais, e do outro recebe o gene para a HbA, ela será apenas portadora do traço falciforme (HbAS). Neste caso, não apresentará a doença, podendo, no entanto, transmiti-la para os filhos caso os tenha com outra pessoa que também possua o traço (BRASIL, 2001) (Figura 1).

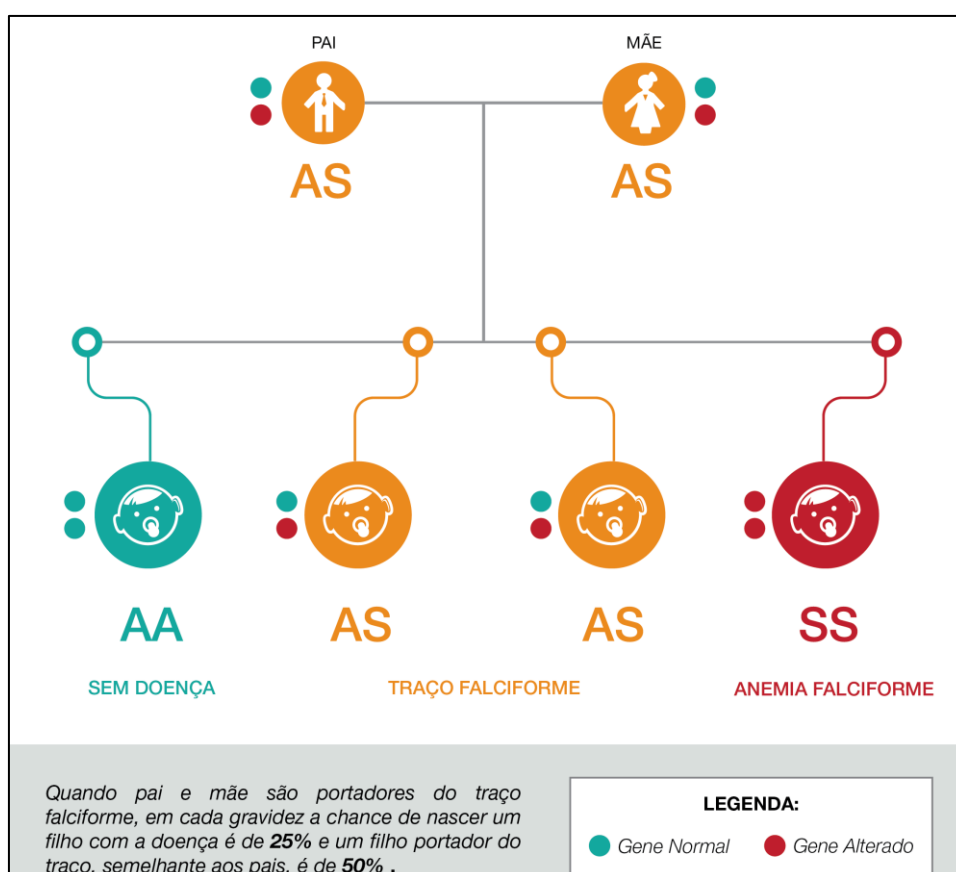


Figura 1. Exemplo de heredograma do gene para o HbS. (Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias – MG) acesso em:

<<http://www.cehmob.org.br/Forms/lerConteudo.aspx?ID=20&PERFIL=9>>

A anemia falciforme é causada por uma mutação de ponto (A/T) no gene da globina beta da hemoglobina, que origina uma hemoglobina anormal denominada de hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina normal chamada de hemoglobina A (HbA) (SILVA et al., 2006; MANFREDINI et al., 2007). Essa mutação de ponto é funcional e leva à substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta, com consequente modificação físico-química na molécula da hemoglobina (STUART & NAGEL, 2004). Desse modo, parte dessas moléculas sofre polimerização com a falcização das hemácias, ocasionando encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos, fenômenos de vaso-oclusão, episódios de dor e lesão de órgãos (ZAGO, 2001) (Figura 2), incluindo o sistema estomatognático e suas estruturas anexas (MENDES et al., 2011).

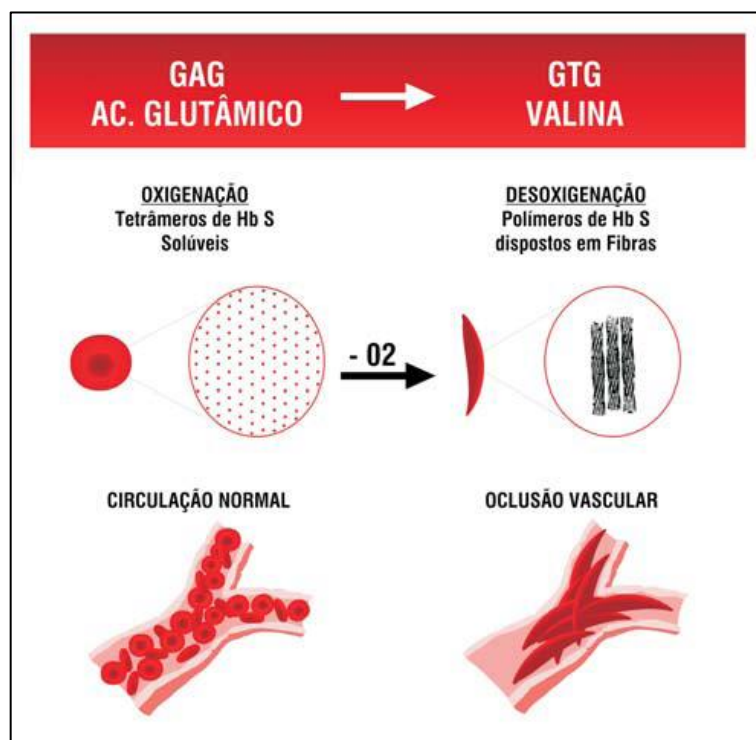


Figura 2. Vaso-oclusão devido ao afoiçamento das hemácias (LOBO et al., 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente 7% da população mundial têm o traço falciforme (OMS, 2007). No Brasil, a região nordeste apresenta a maior prevalência, sendo essa de 6 a 10% (CANÇADO & JESUS, 2007; SIMÕES et al., 2010), em decorrência da alta miscigenação e presença de indivíduos negros (BANDEIRA et al., 2008; ILOZUE et al., 2010), sendo a maioria

dos pacientes com baixa renda (ARAÚJO et al., 2011) e, possivelmente, com difícil acesso aos serviços de saúde.

A mortalidade anual se aproxima de 4,0% e apesar dos avanços terapêuticos alcançados nos últimos anos, continua relevante em termos de saúde pública (SEBASTIANI et al., 2010). A expectativa de vida desses pacientes é de 42 anos para os homens e 48 anos para as mulheres (PLATT et al., 1994). No Brasil, a média de idade dos casos que evoluíram para óbito após a internação por doença falciforme é de 26 a 31 anos (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005).

É importante salientar que não existe tratamento para a cura da anemia falciforme, sendo necessária a inclusão de medidas preventivas no objetivo de minimizar as consequências da doença (FRANCO et al., 2007).

Aproximadamente 250 mil crianças nascem anualmente no mundo com anemia falciforme (OMS, 2007). Segundo estudo, em 2001, 20% das crianças não vão atingir 5 anos de idade por complicações diretamente relacionadas à AF (ANVISA, 2001); isso porque as crianças com menor idade são mais susceptíveis às complicações (ILOZUE et al., 2010). Em 2001, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) permitindo o diagnóstico precoce e acompanhamento eficaz dos casos de anemia falciforme e outras hemoglobinopatias. O diagnóstico precoce é preconizado e traz vantagens aos pacientes em relação com o diagnóstico tardio (DA SILVA FILHO et al., 2012). Os dados epidemiológicos disponíveis sobre a AF ainda não indicam a prevalência real da doença no país, pois o PNTN tem sido implantado gradativamente no Brasil (DINIZ et al., 2009).

Clinicamente os pacientes com AF são assintomáticos nos primeiros 6 meses de vida, pois são protegidos pelos altos níveis de hemoglobina fetal (HbF) (GÓMEZ-CHIARI et al., 2003), já que as moléculas de HbF não participam do processo de polimerização que ocorre entre as moléculas de HbS desoxigenada (AKINSHEYE et al., 2011). Quando os níveis de HbF declinam, as manifestações clínicas da AF aparecem. Elas variam bastante, contudo podem ser atribuídas a três mecanismos: anemia crônica hemolítica, vaso-oclusão (VO) e infecção (SAITO et al., 2010).

A anemia hemolítica é um dos processos fisiopatológicos de grande importância na AF, decorrente do encurtamento da vida média do eritrócito pela

polimerização da HbS. A hemólise varia em intensidade entre os genótipos diferentes da DF, sendo mais acentuada na AF (KATO et al., 2007).

O processo de vaso-oclusão compreende um evento complexo de interações celulares e fatores inflamatórios, levando a oclusão vascular, obstruindo o fluxo sanguíneo para vários órgãos (SEGEL et al., 2011).

Dentre as comorbidades da anemia falciforme, estão os infartos no baço que o torna diminuto devido à fibrose (autoesplenectomia). Nos primeiros 2-5 anos de idade, o baço costuma perder sua função (asplenia) (ZAGO & PINTO, 2007). Como consequência da asplenia, haverá uma maior susceptibilidade a infecções principalmente de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Streptococcus pneumoniae* (KNIGHT-MADDEN & SERJEANT, 2001). A síndrome torácica aguda é a segunda causa mais comum de internamentos hospitalares em todas as faixas etárias de pacientes com AF e pode ser potencialmente fatal (VICHINSKY et al., 1997). A litíase biliar (cálculos biliares) ocorre em 14% das crianças menores de 10 anos (BRASIL, 2009). O acidente vascular cerebral (AVC) é resultante de infarto de vasos cerebrais e, em pacientes com AF, a chance de ocorrer um AVC antes dos 20 anos de idade é de 11% (OHENE-FREMPONG et al., 1998). A síndrome “mão-pé” ou dactilite limita-se aos primeiros anos de vida, sendo que a maioria dos casos ocorrendo antes dos dois anos de idade, iniciada por uma inflamação e necrose da medula óssea das extremidades dos membros. Além da dor, são evidentes sinais de edema e calor (ZAGO & PINTO, 2007). As úlceras de pernas estão presentes de 10 a 20% nos pacientes com AF (BRASIL, 2009). O priapismo, que é a ereção dolorosa não desejada, afeta quase dois terços dos indivíduos do gênero masculino com AF, sendo mais comumente observado entre as idades de 5 a 13 anos (MANTADAKIS et al., 1999). Osteomielites são infecções muito mais comuns em pacientes com DF do que na população normal (BRASIL, 2001). A prevalência da osteonecrose da cabeça femoral foi diversamente estimada, variando entre 3 e 39%, aumentando a prevalência com o passar da idade (DALTRO et al. 2010). As complicações da AF são diversas. O conhecimento das comorbidades é necessário para o diagnóstico e tratamento precoces em especial na infância.

Dentre as manifestações envolvendo o complexo buco-maxilo-facial, que não são patognomônicas da doença, tem-se: palidez da mucosa oral (MENDES et al. 2011), atraso na erupção dentária (RAMAKRISHNA, 2007), protusão maxilar

(SOUZA et al., 2008), hipomaturação/hipomineralização do esmalte e dentina (FRANCO et al., 2007), neuropatia do nervo mentoniano e dor orofacial (BRASIL, 2007; DA FONSECA et al., 2007).

Crises de vaso-oclusão comprometem ainda a microcirculação da polpa dentária, que podem levar à isquemia e consequente necrose pulpar em dentes hígidos em paciente com AF. Desta forma, a AF torna-se um fator de risco potencial para a necrose asséptica da polpa assintomática com possibilidade de alterações periapicais (DEMIRBAŞ KAYA et al., 2004; COSTA et al., 2013).

As manifestações clínicas da AF variam bastante. Mesmo se tratando de uma doença genética monogênica, a variabilidade clínica entre os portadores e entre as diversas fases da vida é muito grande. Sabe-se que a mutação que causa a AF, por si só, não é suficiente para explicar todas as características graves da doença, sendo extensa a gama de expressões fenotípicas até mesmo em pacientes com genótipo idêntico de Hb (ALEXANDER et al., 2004).

2.2 TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

A dor aguda, que quase sempre é o primeiro sintoma da anemia falciforme, é também a causa mais comum que leva o paciente a procurar assistência médica. Não há tratamento específico para a AF, mas sendo o seu diagnóstico precoce, medidas gerais e específicas podem ser usadas com o intuito de minimizar as consequências da anemia crônica, crises de falcização e susceptibilidade às infecções. (BRAGA, 2007; BATISTA & ANDRADE, 2008).

O tratamento dos pacientes com anemia falciforme tem tido grandes avanços nas últimas duas décadas. Pode ser dividido em dois tipos:

- i) Tratamento profilático que é baseado nas medidas preventivas: Imunização realizada, como em qualquer outra criança, com ênfase particular a vacinação contra pneumococo, *Haemophilus influenzae* e Hepatite B; administração de penicilina profilática com o intuito de reduzir a morbidade de infecções bacterianas; hidratação, já que a desidratação e hemoconcentração precipitam crises vaso-oclusivas; nutrição com suplementação de ácido fólico devido à superposição da

anemia megaloblástica; educação e higiene, além de apoio psicossocial. (BRAGA, 2007; BATISTA & ANDRADE, 2008);

- ii) Tratamento de suporte que é realizado com base nas complicações advindas do desenvolvimento da AF como: terapia transfusional, utilizada para evitar a descompensação da função cardiorrespiratória devida a queda adicional da hemoglobina (NAUFEL et al., 2002); analgesia para o tratamento das crises de dor, esta tende a responder bem ao tratamento com anti-inflamatório não esteroidais e opióide (LOBO et al., 2007).

Até o momento, mais duas formas de terapia podem ser utilizadas como alternativas ao tratamento convencional, como o transplante de medula óssea e a administração oral de hidroxiuréia, um agente quimioterápico indutor de HbF (BATISTA & ANDRADE, 2008).

O aconselhamento relativo à doença e problemas psicossociais deve ser efetuado, de preferência, durante as visitas médicas de rotina. Assim como em outras doenças crônicas, aspectos psicossociais afetam a adaptação emocional, social e acadêmica durante toda a vida do indivíduo (LOBO et al., 2007). Os desafios para o ajuste psicossocial do paciente com AF incluem a ocorrência de dor recidivante e a resposta a ela, a limitação de atividades em consequência da dor, a interpretação equivocada do significado da dor e da depressão, resultando em sentimento de desamparo (VILELA et al., 2012; MENEZES et al., 2013). Vários estudos sustentam a hipótese de que a anemia falciforme compromete a qualidade de vida dos pacientes desde à fase infantil a adulta, e a dor é provavelmente a causa principal de desestabilização física e emocional dos pacientes (VILELA et al., 2012; MENEZES et al., 2013; PEREIRA et al., 2013; DOS SANTOS & GOMES NETO, 2013).

2.3 INFLAMAÇÃO

A inflamação é uma resposta fisiológica normal do ser humano à infecção ou lesão tecidual que mantém a homeostase dos tecidos sob uma variedade de condições nocivas, sendo caracterizada por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de células inflamatórias, tais como

neutrófilos, monócitos, macrófagos, e, em alguns casos, linfócitos (OKIN & MEDZHITOV, 2012).

As respostas inflamatórias são altamente heterogêneas em termos dos tipos de células e mediadores moleculares envolvidos. Podem ser classificadas como aguda versus crônica, e local versus sistêmica. Apesar da complexidade as respostas inflamatórias, todas podem ser divididas em quatro etapas comuns que se configuram universalmente na via inflamatória: indutores inflamatórios, sensores, mediadores e tecidos-alvos (MEDZHITOV, 2010) (Figura 3).

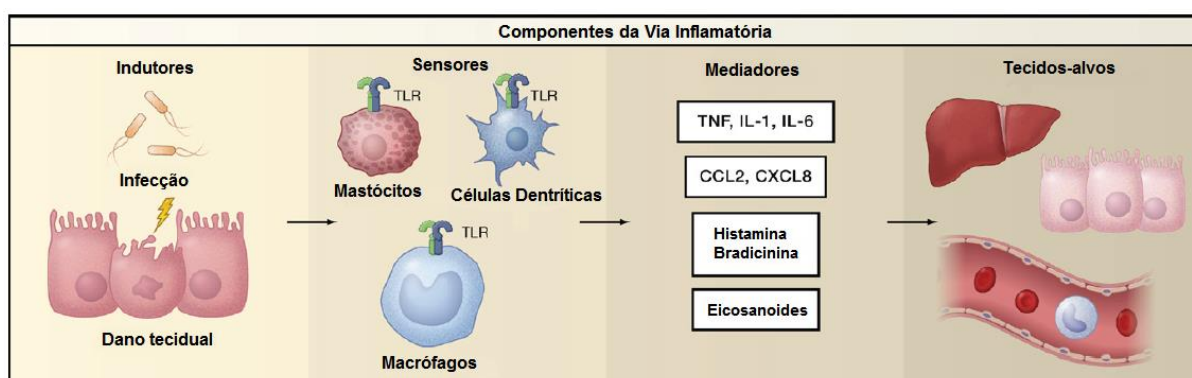


Figura 3. Componentes da Via Inflamatória. A via inflamatória consiste em indutores, sensores, mediadores e os tecidos-alvo. Os componentes específicos apresentados representam apenas uma pequena amostra de uma variedade de diferentes sensores, mediadores e os tecidos-alvo envolvidos na resposta inflamatória. (Adaptado de MEDZHITOV, 2010).

Os indutores inflamatórios são estímulos agressores de origem química, física ou biológica, que dão início à resposta inflamatória, servindo como mecanismo de defesa do organismo, com o objetivo de destruir, imobilizar ou diluir o agente lesivo (ROBBINS & COTRAN, 2005).

Os indutores são detectados por sensores do sistema imune, por exemplo, como os receptores Toll-like (TLRs), que são encontrados em células sentinelas especializadas, como macrófagos teciduais, células dendríticas, e mastócitos, ativando mecanismos de resposta imediata contra os patógenos (TAKEDA et al., 2003; CHANG, 2010). Eles induzem a produção de mediadores como as citocinas inflamatórias: fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas: IL-1 e IL-6; e quimiocinas (CCL2 e CXCL8), bem como prostaglandinas, que atuam sobre os tecidos-alvos e alteram os seus estados funcionais, promovendo a eliminação dos

indutores, a adaptação ao estado nocivo e restauração da homeostase dos tecidos (MEDZHITOV, 2010).

Em geral, as respostas inflamatórias localizadas são auto-limitadas e resultam na resolução da lesão. Em certas circunstâncias, como infecção ou inflamação generalizada em indivíduos geneticamente predispostos, o desfecho dessas respostas depende do equilíbrio dos estímulos e mediadores pró e anti-inflamatórios, podendo ser prejudicial e induzir danos ainda maiores por acentuar e prolongar a inflamação, manifestando-se clinicamente como disfunção ou mesmo falência de múltiplos órgãos (SUZUKI et al., 2008; MEDZHITON, 2010; OKIN & MEDZHITOV, 2012) .

O papel protetor da inflamação normalmente torna-se prejudicial quando a resposta se torna excessiva em magnitude e duração. Anafilaxia e septicemia são os dois exemplos notórios de inflamação excessiva e potencialmente letal (SUZUKI et al., 2008).

2.4 O ESTADO INFLAMATÓRIO NA ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária e caracteriza-se pela hemólise crônica, infecções frequentes e repetidas oclusões da microcirculação que, por sua vez, causam crises dolorosas e resultam em danos ao endotélio e a órgãos (BANDEIRA et al., 2008; KATO et al., 2009).

O estado inflamatório crônico da anemia falciforme está associado a vários fatores, como os seguintes: lesão endotelial, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, hemólise, aumento da expressão de moléculas de adesão de leucócitos, eritrócitos e plaquetas, e um acréscimo da produção de citocinas pró-inflamatórias (ZAGO & PINTO, 2007; BANDEIRA et al., 2014).

As alterações vasculares observadas na AF ocorrem pelas disfunções endoteliais associadas ao aumento na expressão de receptores e ligantes na superfície de leucócitos, eritrócitos, reticulócitos e células endoteliais, além do aumento de citocinas pró-inflamatórias (CONRAN et al., 2004). Dessa forma, esse desequilíbrio vascular resulta em dano endotelial, eventos de trombose vascular e disfunções teciduais (HEBBEL et al., 2004; KATO et al., 2007).

Sendo assim, o endotélio vascular constitui um fator muito importante no processo inflamatório e de vaso-oclusão nos pacientes com AF. As células endoteliais participam da manutenção da hemostasia e produzem óxido nítrico (NO), substância vasodilatadora que regula o tônus vascular. O endotélio lesado expõe fator tecidual, que desencadeia a cascata da coagulação. A hemólise crônica de hemácias falciformes libera hemoglobina livre e arginase, enzima que utiliza o substrato usado para a produção de NO. A depleção de substrato e o sequestro de NO causam redução local desta substância e vasoconstrição (McINTYRE et al., 2003) (Figura 4).

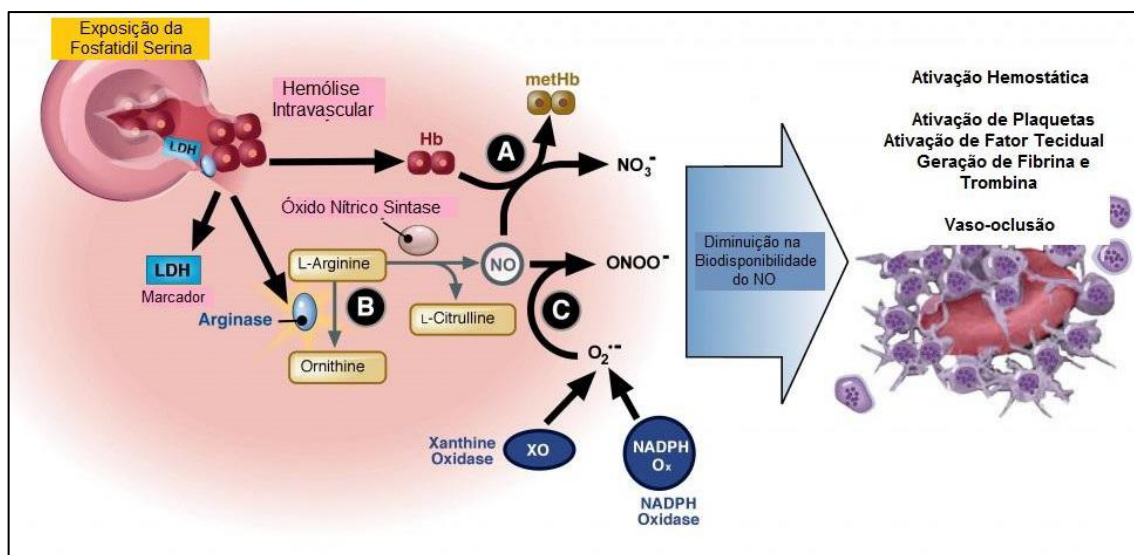


Figura 4. Representação das moléculas envolvidas na hemólise intravascular e bioatividade do NO na AF. O processo de hemólise libera hemoglobina, arginase e LDH no plasma, iniciando um ataque global à via da arginina-NO. A Hb livre e a formação de radicais livres rapidamente reagem e destroem o NO. A arginase depleta os níveis de arginina, principal substrato para a formação do NO, levando às alterações vasculares e ao processo de vaso-oclusão (Adaptado de KATO et al., 2007).

A hemólise é responsável pelo início da cascata de eventos que resultam em danos oxidativos, inflamação crônica, ativação vascular, eventos isquêmicos e oclusivos na AF (STEINBERG et al., 2008).

O fenômeno de vaso-oclusão, por sua vez, retarda o fluxo sanguíneo e favorece a falcização das hemácias (ZAGO & PINTO, 2007). Repetidas polimerizações da HbS podem causar danos definitivos na estrutura das hemácias, gerando, principalmente, hemólise intravascular e crises vaso-oclusivas, desencadeando as diversas manifestações clínicas da AF (AKINSHEYE et al., 2011)

(Figura 5). O estado inflamatório crônico que ocorre nos pacientes com AF é decorrente de diversos fatores que se interligam e retroalimentam-se, formando um ciclo inflamatório permanente (HEBBEL et al., 2004).

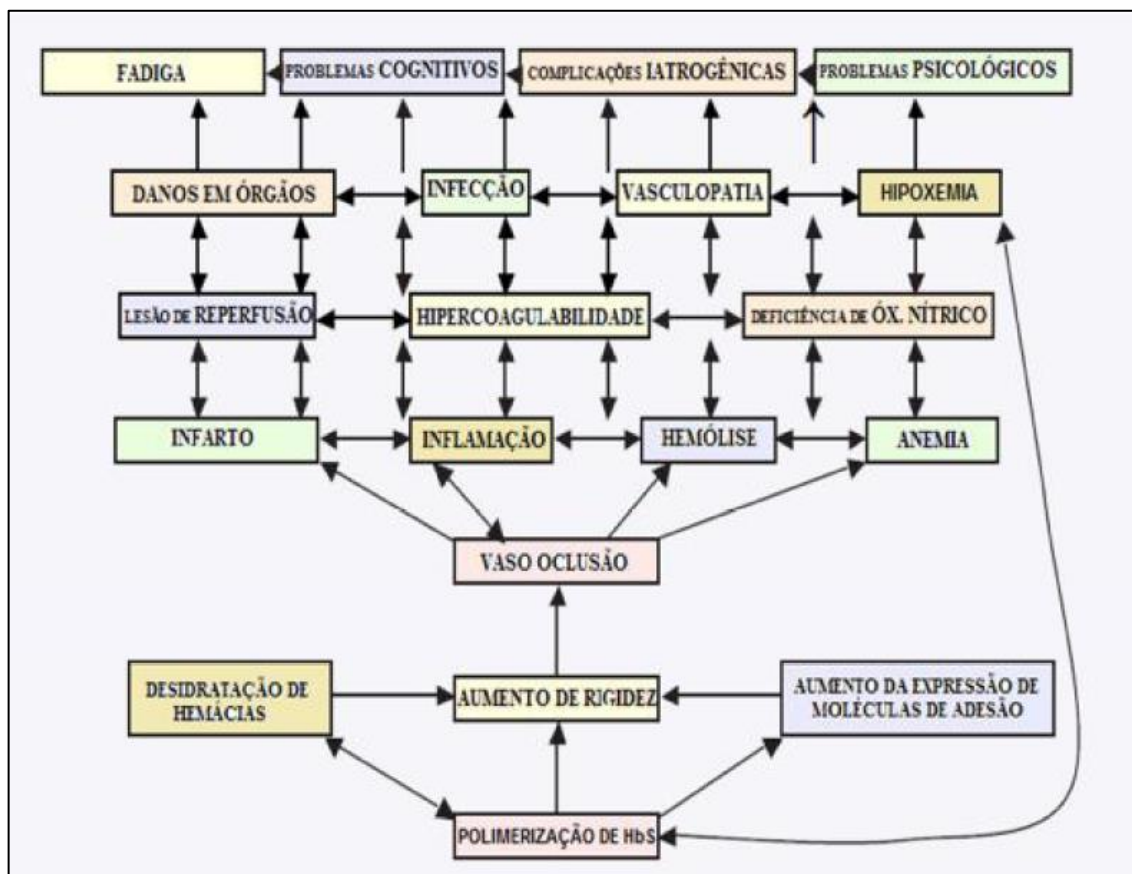


Figura 5. Diagrama ilustrando a cascata de eventos fisiopatológicos derivados da polimerização da HbS dioxigenada (Adaptado de REES & GIBSON, 2012).

A hipóxia tecidual decorrente da CVO desencadeia fenômenos inflamatórios, que se intensificam à medida que aumenta a necrose tecidual. A presença de citocinas inflamatórias no microambiente lesado também aumenta a expressão de moléculas de adesão, estimulando, entre outras interações, a quimiotaxia de leucócitos (KAUL & HEBBEL, 2000; REDDING-LALLINGER & KNOLL, 2006).

Em adultos saudáveis, os neutrófilos circulantes encontram-se em estado de repouso, o que garante que seu conteúdo intracelular tóxico não seja acidentalmente liberado e provoque danos aos tecidos adjacentes. Ele, porém, podem ser ativados por produtos bacterianos, citocinas ou quimiocinas como, por exemplo: TNF- α , GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-8 e interferon- γ (IFN- γ), ou outras substâncias produzidas pelas

próprias células do tecido lesado, e podem migrar em número elevado para as áreas de inflamação (MEDZHITOV, 2010; OKIN & MEDZHITOV, 2012). Estudos recentes sugerem que as altas contagens de leucócitos e os níveis de plaquetas aumentados observados em pacientes com AF podem, também, estar envolvidos na patofisiologia da vaso-oclusão (KAUL & HEBBEL, 2000; SERJEANT, 2001; LUM et al., 2004).

Dentre os principais marcadores de inflamação, podemos destacar a Mieloperoxidase, a Proteína C-reativa, α -2 macroglobulina, TNF- α , transferrina e as interleucinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8) e anti-inflamatórias (IL-10) (OKPALA, 2006).

Níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 são comuns em pacientes com AF (GONÇALVES et al., 2001; HEBBEL et al., 2004; LANARO et al., 2009; QARI et al., 2012; BANDEIRA et al., 2014). Essa elevação sérica de citocinas pró-inflamatórias na AF tem como causa as lesões teciduais decorrentes da CVO. Em alguns casos, eventos concomitantes de dano tecidual e infecção são a causa dessa elevação (PATHARE et al., 2004).

A CVO é, sem dúvida, a principal característica clínica apresentada pelos pacientes com AF. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de vaso-oclusão, no entanto, ainda não estão totalmente elucidados. Estudos acerca deste tema têm sugerido que a VO seria iniciada por adesão anormal entre eritrócitos falciforme ao endotélio vascular (OKPALA, 2006; FRENETTE & ATWEH, 2007). A presença de leucócitos aderentes nos microvasos é também um fator fundamental que contribui para a VO na AF, participando tanto na adesão ao endotélio, interação das hemácias falciformes e os neutrófilos, quanto na liberação de citocinas e radicais livres (TURHAN et al., 2002) (Figura 6).

Tais observações levaram à formulação da hipótese de que a AF comporta-se como uma condição inflamatória crônica, idéia que tem sido corroborada por inúmeros estudos (BELCHER et al., 2000; CHIES & NARDI, 2001; HEBBEL et al., 2004). Diversos estudos demonstram que pacientes com AF possuem o perfil inflamatório aumentado quando em comparação com os indivíduos saudáveis (GONÇALVES et al., 2001; PATHARE et al., 2004; LANARO et al., 2009; QARI et al., 2012; BANDEIRA et al., 2014; PROENÇA-FERREIRA et al., 2014), sendo que

pacientes com características clínicas mais graves apresentam concentrações séricas ainda maiores de citocinas pró-inflamatórias (LANARO et al., 2009).

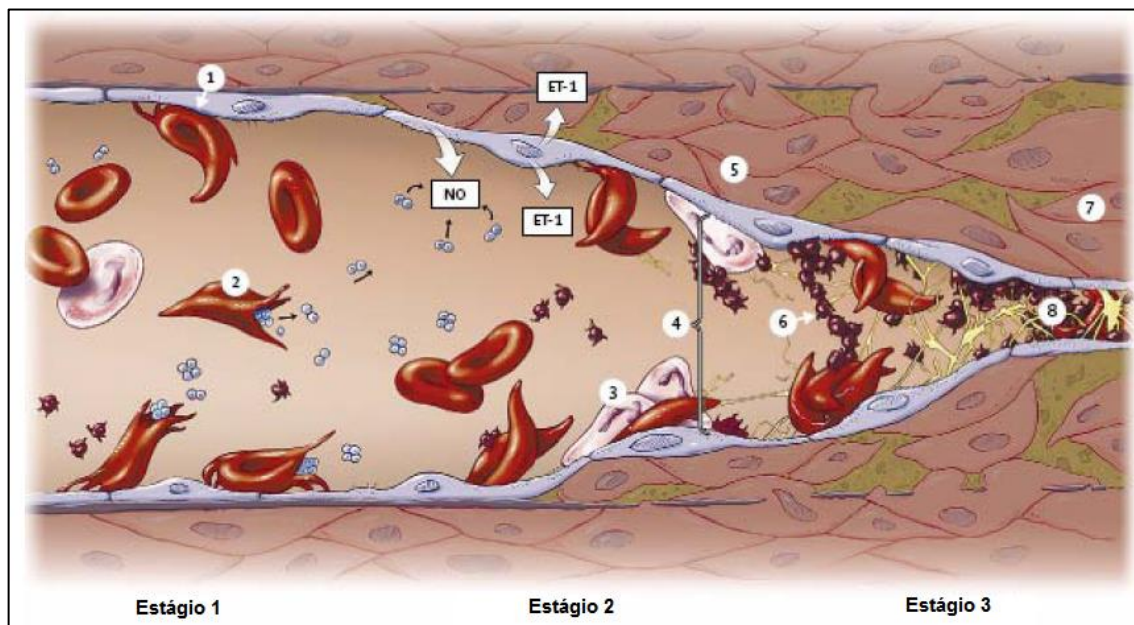


Figura 6. Vaso-oclusão na anemia falciforme. (1) Os eritrócitos falciformes aderem-se ao endotélio vascular anormal. (2) Hemólise. Estes fatores resultam em um estado pró-inflamatório manifestado em parte pela adesão de leucócitos (3) e pela agregação plaquetária (6). O aumento da endotelina-1 (ET-1) e o sequestro do NO pela Hb livre resulta em um aumento do tônus vascular (4). O estreitamento do lúmen vascular acontece secundário à proliferação de célula muscular lisa e fibroblastos na camada íntima (5). O resultado final é a ocorrência de vasculopatia (7) e oclusão (8) (Adaptado por SWITZER et al., 2006).

Por diversos anos, permaneceu a questão a respeito do velho dilema “galinha ou o ovo”. O que vem primeiro, inflamação ou vaso-oclusão? Ou, colocando de outra maneira: a vaso-oclusão resulta de um processo inflamatório, ou é a vaso-oclusão o fator que desencadeia uma cascata de inflamação? As evidências atuais apontam para um ciclo vicioso, em que o processo inflamatório causaria vaso-oclusão, que, por sua vez, geraria um processo inflamatório, e assim por diante (HEBBEL et al., 2004).

Como vimos anteriormente, apesar de a anemia falciforme ser uma doença mendeliana, sua severidade é atribuída, em parte, a fatores modificadores genéticos (SEBASTIANI et al., 2010). Marcadores genéticos de base única (SNPs) em genes relacionados têm sido associados com a severidade da AF (BERTOLINO et al.,

2005). Genótipos específicos em pacientes com AF parecem exacerbar ainda mais o perfil pró-inflamatório já aumentado nesses pacientes (BANDEIRA et al., 2014).

2.5 INTERLEUCINA (IL-1 β)

As interleucinas (ILs) são citocinas pró-inflamatórias produzidas por monócitos e macrófagos, assim como por células não imunológicas, tais como fibroblastos e células endoteliais em resposta a microrganismos e outros estímulos (GOMES et al., 2010). A família das interleucinas 1 (IL-1) tem três membros muito bem estudados, dois agonistas, IL-1 alfa (IL-1 α) e IL-1 beta (IL-1 β), e um antagonista do receptor específico (IL-1RA) (SMITH et al., 2000). IL-1RA é um inibidor competitivo endógeno do receptor da IL-1 que, por sua vez se liga ao receptor sem induzir a cascata intracelular que sinaliza as ações pró-inflamatórias da IL-1 (DINARELLO et al., 1996; WEBER, 2010) (Figura 7).

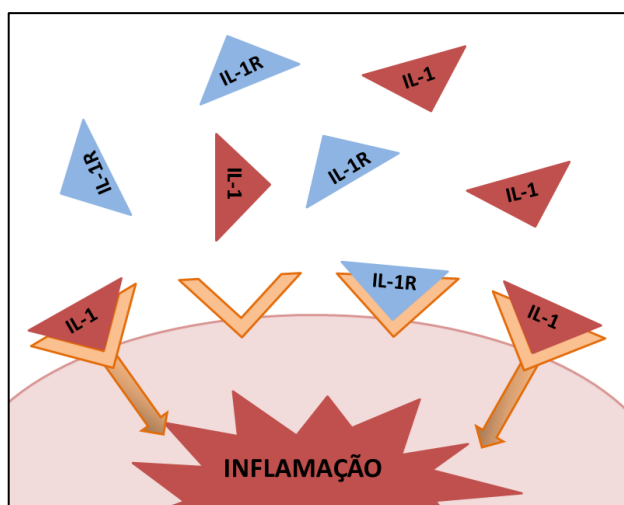


Figura 7. Interleucina-1, seu receptor e antagonista.

A IL-1, uma citocina funcional que é a principal mediadora da resposta inflamatória, contribui na patogênese de diversas doenças crônicas. Sob condições fisiológicas normais, as citocinas encontram-se geralmente em níveis bastante baixos, ou mesmo indetectáveis. Caracterizam-se por apresentar, frequentemente, ação pleiotrópica e redundante: a mesma citocina pode agir em diferentes tipos celulares, e diferentes citocinas podem exercer a mesma função efetora. Além disso,

podem influenciar a atividade de outras citocinas, provocando efeito de cascata (VARGAS, 2009).

Estima-se que a IL-1, em todas as suas formas, seja uma das principais citocinas envolvidas nos processos inflamatórios agudos e crônicos (DINARELLO et al., 2011). As IL-1 produzem muitas das respostas pró-inflamatórias, incluindo indução de febre, mobilização e ativação de leucócitos polimorfonucleares, indução das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase, elevação na expressão de moléculas de adesão, ativação de linfócitos T e B, e estimulação da produção de outras citocinas (CARVALHO & LEMÔNICA, 1998). A IL-1 também é responsável pela indução de moléculas de adesão nas células epiteliais, facilitando, assim, a migração de leucócitos do interior dos vasos sanguíneos para os tecidos adjacentes (ADAMS & NASH, 1996).

Nos pacientes com AF, as citocinas IL-1 e TNF são secretadas pelas células endoteliais ativadas, pelas plaquetas e pelos monócitos e macrófagos ativados no endotélio vascular (MAKIS et al., 2000). A consequente secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e TNF) aumenta a expressão de fatores de adesão em células endoteliais, levando os leucócitos, em número constantemente elevado, a aderirem ao endotélio inflamado e a interagirem com as hemácias falcizadas (HOPPE, 2014).

Membros da família da IL-1 têm sido intensamente estudados, especialmente IL-1 α e IL-1 β , desvendando os seus papéis em várias doenças auto-inflamatórias. As formas α e β da IL-1 têm atividades semelhantes e utilizam o mesmo tipo de receptor. (GOMES et al., 2010).

A IL-1 β aumenta a resposta inflamatória sistêmica através da ativação da ciclooxigenase-2 (COX II), com a formação de prostaglandinas E2, auxiliando a produção de febre (pirógeno endógeno). Também produz substância-P, óxido nítrico (ativando a enzima óxido nítrico sintetase) e moléculas de adesão endotelial (OLIVEIRA et al., 2011).

Alguns estudos demonstram que a IL-1 β está em quantidade aumentada em pacientes com AF (BELCHER et al., 2000; PATHARE et al., 2004; QARI et al., 2012; PROENÇA-FERREIRA et al., 2014). Elas induzem a adesão de células vermelhas e neutrófilos ao endotélio vascular, ativam o endotélio e as plaquetas (SEGEL et al., 2011). O papel das citocinas na fisiopatologia da AF vem sendo investigado em diferentes grupos populacionais, e com pacientes sob diferentes condições (em

repouso, em crise vaso-oclusiva, sob tratamento com hidroxiuréia ou não) (VARGAS, 2009).

A síntese das IL-1 β é determinada pelo gene *IL1B* (GRIGORIADOU et al., 2010). O gene *IL1B*, se localiza no braço longo do cromossomo dois (2q13-21) e é considerado bastante polimórfico (DINARELLO et al., 1996). Polimorfismos são variações da sequência de genes em que o alelo mais raro tem frequência acima de 1 % da população e são distribuídos ao longo de todo o genoma (CHIBA-FALEK & NUSSBAUM, 2001). Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são a forma mais comum de variação do DNA no genoma humano. Uma variação pode representar somente um segmento muito pequeno de DNA. Porém, utilizando-se da abordagem baseada em blocos de desequilíbrio de ligação (LD), uma variação denominada tagSNP representa todo um bloco por forte LD. Desta forma, um tagSNP é representativo de todos os outros SNPs de um determinado bin, o que, com custos reduzidos de genotipagem e tempo, podemos representar um segmento muito maior de DNA (LIU et al., 2012) . Além disso, esta estratégia física destina-se a captar a informação do gene de interesse como um todo.

Muito estudada nas doenças inflamatórias agudas ou crônicas, como é o caso da anemia falciforme, a IL-1 é conhecida como sendo um dos maiores estimuladores da adesão em células endoteliais (DINARELLO et al., 2011b), levando os leucócitos a aderirem ao endotélio inflamado e a interagirem com os eritrócitos falciformes, aumentando assim o processo inflamatório nessa doença (BELCHER et al., 2000; HEBBEL et al., 2004; PROENÇA-FERREIRA et al., 2014).

Desta forma, os níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias no indivíduo com AF, por crises vaso oclusivas e lesões teciduais, pode ainda ser exacerbada caso o paciente tenha um genótipo pró-inflamatório. Esse perfil hiper inflamatório no portador de AF pode aumentar em frequência as complicações e doenças sistêmicas.

2.6 DOENÇA CÁRIE

A teoria da tríade “microbiota-dieta-substrato” foi por muito tempo considerada o fator causal para o surgimento da cárie dentária, sendo em 1983, adicionado mais um fator, o tempo (NEWBRUM, 1983 citado por LIMA, 2007). O que não altera de

forma substancial o modelo multicausal centrado no biológico (GOMES & DA ROS, 2008).

A cárie é uma doença multifatorial, infecciosa, transmissível e dieta dependente (KEYES, 1960 citado por BOWEN, 1972), de desenvolvimento crônico, e exerce enorme impacto sobre os sistemas de saúde públicos (PETERSEN, 2003; FEJERSKOV, 2004).

A cárie apresenta-se com potencial altamente destrutivo e debilitante, principalmente quando de início precoce, trazendo graves danos à saúde do indivíduo (MSEFER, 2006) e levando a uma diminuição na sua qualidade de vida (ARAUJO et al., 2009; COSTA et al., 2013b; MONTERO et al., 2013; PETERSEN, 2003; TAGELSIR et al., 2013). Em geral, em estágios avançados, por suas sequelas, traz sérios prejuízos à fonação, deglutição e alimentação. Dependendo da gravidade da doença e da infecção, a cárie compromete os dentes permanentes com lesões irreversíveis que podem levar a indicação de exodontia (MSEFER, 2006).

Posteriormente, artigos demonstram que a suscetibilidade individual à cárie depende também de fatores extrínsecos, tais como: comportamentais, socioeconômicos, e sociodemográficos. Numa visão geral, crianças de baixa classe social têm alto índice de cárie, pois possuem maior vulnerabilidade às doenças bucais, por serem mais susceptíveis e mais expostas a fatores de risco (BALDANI et al., 2002; LIMA, 2007; BORGES et al., 2012), terem menor nível de autocuidado e menor acesso e uso de serviços preventivos de saúde (BRANDÃO et al. 2006). Da mesma maneira, o nível de escolaridade dos pais está associado à presença de cárie nos filhos (PERES et al., 2003; BARTOLO et al., 2009), uma vez que com maior nível de escolaridade dos pais aumenta a probabilidade de maior e melhor acesso a informação, consequentemente promovendo melhor autocuidado, podendo tais fatores refletirem de forma positiva nos membros da família (TEITLER, 2001).

A dieta interfere na composição do biofilme dentário, alterando sua cariogenicidade pelo substrato advindo da dieta do indivíduo. Quando o biofilme é exposto a altas quantidades de carboidratos fermentáveis, são selecionadas as bactérias cariogênicas, como *Streptococcus mutans* e algumas espécies de *Lactobacillus* (KEYES, 1960 citado por BOWEN, 1972). A exposição contínua aos ácidos produzidos por essas bactérias, associada a uma capacidade de

tamponamento limitada do hospedeiro, conduz à desmineralização da superfície dentária (NASCIMENTO FILHO et al., 2003). A formação de ácido pelas bactérias cariogênicas e consequente desmineralização do esmalte, desequilibram o processo fisiológico de “Des-Re” (desmineralização-remineralização), não determinando, porém, a doença cárie (LIMA, 2007).

Outro fator de grande relevância no controle da cárie dentária é a exposição ao flúor. Independente da fonte, seu uso em larga escala tornou possível beneficiar milhões de pessoas, livrando-as da cárie ou diminuindo a severidade dessa doença (NARVAI, 2000; BALDANI et al., 2002; CORTELLI et al., 2004).

Foram abordados acima fatores extrínsecos importantes na ocorrência e desenvolvimento da doença cárie, porém, mais recentemente, a literatura tem demonstrado uma influência importante de fatores intrínsecos. Estes passaram a compor os fatores etiológicos dessa doença. Particularmente são difíceis de serem controlados, pois dependem de características individuais nem sempre modificáveis. Um exemplo é a quantidade/composição da saliva. Ela exerce importante papel no controle da microbiota oral, pela lavagem mecânica das superfícies dentais e por suas propriedades químicas antimicrobianas, além de interferir no processo de “Des-Re”, pela dissolução e tamponamento dos ácidos formados no biofilme dental, e fornecimento de íons necessários à remineralização (FEATHERSTONE, 2000). Além da composição salivar, a velocidade do fluxo salivar está associada ao desenvolvimento da cárie, sendo este o parâmetro mais importante, uma vez que um bom fluxo salivar ajuda na capacidade de limpeza, desfavorecendo, portanto a estabilização do biofilme sobre a superfície oclusal (THYLSTRUP & FEJERSKOV, 2001; ASSAF & PEREIRA, 2003). Sabe-se também que a presença de biofilme organizado nas superfícies dentárias é fundamental para o aparecimento e progressão das lesões de cárie (ALALUUSUA & MALMIVIRTA, 1994; LINDHE, 2005).

Tem sido sugerido, na literatura, que os defeitos anatômicos de esmalte também poderiam contribuir para uma maior incidência da cárie dentária (SANTOS et al., 2010; MASUMO et al., 2013). A formação do esmalte dentário ocorre em três estágios: i- secreção da matriz orgânica, durante a qual são produzidas as proteínas envolvidas na amelogenese; ii- calcificação, quando são adquiridos os conteúdos minerais e parte das proteínas secretadas é removida, e iii- maturação, fase em que

o esmalte torna-se altamente calcificado. Esses processos ocorrem sob influência genética e mudanças ambientais. Dessa forma, o desenvolvimento de defeitos de esmalte pode resultar de qualquer dano ocorrido nesses estágios e influenciando o desenvolvimento da cárie (HOFFMANN et al., 2007).

A cárie precoce severa na infância é caracterizada por lesões de cárie nas superfícies lisas em crianças menores de 3 anos de idade (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2003). Crianças com cárie precoce podem apresentar maior risco de desenvolver futuras lesões cariosas, redução no percentual de peso e altura, comprometimento na saúde geral, má nutrição, baixa da autoestima, bem como impacto negativo na qualidade de vida (PERETZ et al., 2003; FEITOSA et al., 2005).

Segundo o Ministério da Saúde, (Brasil, 2001b) os índices de uso mais comum e de maior interesse para a realização de diagnóstico e estudos epidemiológicos das condições de saúde bucal são o CPOD e o CPOS (índice de dentes/superfícies cariados, perdidos e obturados) para a dentição permanente, e o ceod e o ceos (índice de dentes/superfícies cariados, com extração indicada e obturados) para a dentição decídua. Os indivíduos podem ainda ser classificados segundo uma escala de severidade preconizada pela OMS, indivíduos com muito baixa prevalência (CPOD de 0,0 a 1,1), prevalência baixa (CPOD de 1,2 a 2,6), prevalência moderada (CPOD de 2,7 a 4,4), prevalência alta (CPOD de 4,5 a 6,5), e muito alta (CPOD > 6,5) (OMS, 1999).

Segundo o Projeto SB Brasil, cujo objetivo foi produzir informações sobre as condições de saúde bucal da população brasileira, em 2003, na região nordeste, quase 27,0% das crianças de 18 a 36 meses apresentou, pelo menos, um dente decíduo com experiência de cárie dentária, sendo que essa proporção chega a 65,1% nas crianças de 5 anos e de 72,4% nas crianças com dentição permanente aos 12 anos. Os valores médios de ceod/CPOD foram de 1,00 para as crianças de 18 a 36 meses, 3,21 aos 5 anos e de 3,19 aos 12 anos de idade. A tabela 1 resume os dados do SB Brasil 2003 da região nordeste (BRASIL, 2004).

Tabela 1. Valores de ceod/CPOD da região nordeste do Brasil.

Idade/Grupo Etário		18 a 36 meses	5 anos	12 anos
Região	ceod/CPOD ≥ 1	27,0%	65,1%	72,4%
Nordeste	ceod/CPOD médio	1,00	3,21	3,19

Fonte: SB Brasil 2003

O Projeto SB Brasil foi novamente executado no ano de 2010, no qual se pode observar que, na região nordeste, 58,4% das crianças de 5 anos apresentavam pelo menos um dente decíduo cariado e 62,3% das crianças com 12 anos apresentavam pelo menos um dente permanente cariado. Em Aracaju (SE), esse mesmo dado foi de 52,5% nas crianças com 5 anos e de 41,8% nas de 12 anos de idade. No interior do nordeste, valores mais altos foram encontrados em ambas as idades: 69,1% nas crianças de 5 anos e 75,2% nas de 12 anos de idade. Os valores médios de ceod/CPOD na região nordeste foram de 2,89 aos 5 anos e de 2,63 aos 12 anos de idade. Em Aracaju (SE), os valores médios foram de 2,23 para as crianças de 5 anos e 1,13 nas de 12 anos de idade. Já a média para cidades do interior do nordeste foi de 3,94 aos 5 anos e de 3,84 aos 12 anos. A tabela 2 resume os dados SB Brasil 2010 da região nordeste (BRASIL, 2011).

Tabela 2. Valores de ceod/CPOD da região nordeste do Brasil e de Aracaju (SE).

Idade/Grupo Etário	ceod/CPOD ≥ 1		ceod/CPOD médio	
	5 anos	12 anos	5 anos	12 anos
Região Nordeste	58,4%	62,3%	2,89	2,63
Aracaju (SE)	52,5%	41,8%	2,23	1,13
Interior Região Nordeste	69,1%	75,2%	3,94	3,84

Fonte: SB Brasil 2010

Nos últimos anos, levantamentos epidemiológicos em vários países têm demonstrado um declínio na prevalência e severidade da cárie em indivíduos sem agravos na saúde geral (OMS, 2003) Da mesma forma como foi observado no levantamento nacional SB Brasil e diversas pesquisas por todo o Brasil (NARVAI et al., 2006; RIHS et al., 2008; REIS et al., 2009), mas nenhum deles levou em

consideração as comorbidades. Essa diminuição pode ser explicada pela exposição mais frequente aos fluoretos (SANTOS & SANTOS, 2011), melhores condições socioeconômicas, ampliação do acesso à atenção odontológica e maior atuação dos programas de saúde (TRAVASSOS & MARTINS 2004; TRAVASSOS et al., 2006).

A meta nº 1 da OMS para o ano 2000 era que 50% das crianças entre 5 e 6 anos de idade estivessem livres de cárie. As metas propostas para 2010 foram ainda mais ambiciosas. O objetivo 1 era que 90% das crianças de 5 a 6 anos estivessem livres de cárie (OMS, 2000). A existência de metas mundiais oferece referências para comparações internacionais. Por outro lado, é importante ressaltar que as autoridades sanitárias responsáveis pelos sistemas de saúde tanto em âmbito local quanto regional, ou de cada país, devem estabelecer metas de saúde bucal coerentes à sua realidade para orientar o planejamento e a avaliação de ações e dos serviços de saúde (PEREIRA, 2003).

Assim, os agravos que acometem a cavidade bucal pelo desenvolvimento da doença cárie em seu curso natural, podem afetar diretamente a capacidade mastigatória, a fala e acarretam sofrimento devido à dor frequentemente associada. Além disso, podem afetar a autoestima, convívio social e o bem-estar geral dos indivíduos (LOCKER, 2000; SHEIHAM et al., 2001). Cuidados odontológicos regulares, associados a estratégias educativas e preventivas na população portadora de doenças crônicas, são eficazes para evitar e controlar a cárie dentária, minimizando a necessidade de tratamentos mais complexos, bem como reduzindo a perda de elementos dentários e conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida desses pacientes. Esta é fortemente influenciada pela condição de saúde bucal do indivíduo (ARAUJO et al., 2009; COSTA et al., 2013b; MONTERO et al., 2013; TAGELSIR et al., 2013).

2.7 PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA ENTRE CÁRIE E ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme pode influenciar o complexo dentino-pulpar em situações como crises vaso-oclusivas, com comprometimento da microcirculação da polpa (DEMIRBAŞ KAYA et al., 2004), bem como desordens metabólicas que afetam a formação mineral (COX & SONI, 1984 citado por SAMS et al., 1990), com alterações inclusive na estrutura do esmalte e dentina (MENDES et al., 2011).

Com relação à AF e a cárie dental, pesquisa demonstra que houve um maior número médio de dentes perdidas por cárie (41%) em pacientes com AF (LAURENCE et al., 2002). Há um maior risco da doença cárie em pessoas com anemia falciforme somada à baixa renda (LAURENCE et al., 2006; LUNA et al., 2012). Entretanto, no Estado da Bahia, um estudo verificou um ceod de 2,14 em crianças de sessenta meses, valor inferior ao do SB Brasil (2010), que foi de 1,70 para esta mesma faixa etária, na Bahia (SOARES et al., 2010).

Não obstante, a susceptibilidade aumentada à cárie dentária em pacientes com anemia falciforme deve-se a fatores como o uso de medicamentos contendo sacarose (BRASIL, 2007), precária higiene oral (JAVED et al., 2013) e uma alta frequência de complicações e hospitalizações (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005), que tornam o tratamento da cárie dentária um problema secundário para esses indivíduos (JAVED et al., 2013). Além disso, os fatores socioeconômicos (LAURENCE et al., 2006; LUNA et al., 2012) e o consumo de antibióticos, que retardam a aquisição do *Streptococcus mutans* (FUKUDA et al., 2005), também influenciam a experiência de cárie nesses pacientes.

Pacientes com anemia falciforme devem ter cuidados dentários preventivos para diminuir a necessidade de tratamento odontológico radical. A eliminação de focos de infecção oral e tratamento de infecções agudas devem ser imediatamente instituídos, uma vez que a infecção pode precipitar uma crise alérgica em pacientes com anemia falciforme (RAMAKRISHNA, 2007).

Em relação aos estudos publicados, em 1986, na Nigéria, foram estudados pacientes com AF entre 14-33 anos (37 casos/24 controles) e observaram que eles tiveram uma reduzida experiência de cárie em comparação com os pacientes-controle saudáveis (35,1% e 54,0%, respectivamente). Essa descoberta foi atribuída a uma ingestão reduzida de doces, mas sua metodologia não foi especificada em detalhes, nem análises estatísticas foram apresentadas (OKAFOR et al., 1986). Na Jamaica, um estudo avaliou o índice de CPOD de pacientes com doença falciforme entre idades de 13-45 anos (51 casos/51 controles), contudo não houve nenhuma diferença entre prevalência de cárie ou gravidade entre pacientes com ou sem a doença falciforme (O'ROURKE & HAWLEY, 1998).

Um estudo de coorte envolveu 35 pacientes afro-americanos com anemia falciforme e 140 controles, com faixa etária variando de 5-92 anos de idade. Foi

avaliada a experiência de cárie dentária pelo índice CPOS (superfícies cariadas, perdidas devido à cárie e obturadas). Não houve diferença na experiência de cárie em pacientes de 6-19 anos, com ou sem anemia falciforme. No entanto, a média do CPOS nos pacientes com idade igual ou maior que 20 anos foi 30,4% maior nos indivíduos com AF. Em todas as idades, as superfícies perdidas devido à cárie dentária foi 40,7% maior nos indivíduos com anemia falciforme em relação ao grupo controle e as superfícies cariadas foi 24,4% maior em paciente com AF (LAURENCE et al. 2002).

Nos Estados Unidos, em Boston, uma pesquisa objetivou avaliar a prevalência de *Streptococcus mutans* e cárie dentária em crianças com anemia falciforme recebendo terapia profilática com penicilina a longo prazo, bem como determinar as mudanças na colonização e desenvolvimento de cárie dentária após o abandono do uso de antibióticos. Este estudo demonstrou que o uso prolongado de antibiótico nos pacientes com AF impede a aquisição de *Streptococcus mutans*, resultando em uma diminuição de cáries nesses pacientes. Porém ficou evidente que esse benefício ocorre apenas durante a administração contínua da droga, resultando apenas no atraso na aquisição do *Streptococcus mutans*. (FUKUDA et al., 2005).

Um estudo de caso-controle teve como objetivo comparar o CPOS de indivíduos adultos afro-americanos com diagnóstico de doença falciforme e indivíduos saudáveis. Os pacientes selecionados foram adultos maiores de 18 anos, com doença falciforme, que faziam acompanhamento no ambulatório da clínica de Hematologia do Hospital Howard University em Washington, EUA. O grupo controle foi pareado segundo idade, gênero e local de seleção. Dos 102 pacientes selecionados do grupo caso, 79,4% possuíam anemia falciforme. Foi observado que os pacientes com a doença e renda inferior a \$15,000 (quinze mil dólares), ao ano, apresentaram seis vezes mais superfícies perdidas e menos dentes restaurados do que o grupo controle. Portanto, considerou-se que afro-americanos de baixa renda têm maior risco de desenvolver cáries e menor possibilidade de realizar tratamentos restauradores (LAURENCE et al., 2006).

Na Bahia, um estudo com 704 crianças com diagnóstico de doença falciforme, sendo os genótipos mais expressivos o HbSS e o HbSC, com faixa etária de 6 a 96 meses, teve como objetivo analisar de forma descritiva variáveis sócio demográficas

e condições de saúde bucal. A condição de saúde bucal mostrou ceod de 0,94 ($\pm 2,28$) e um percentual de 77,05% de crianças livres de cáries. Houve um aumento no índice de cárie concomitantemente ao aumento da idade. Ademais, observou-se que de 6 a 36 meses o ceod médio foi de 0,32 ($\pm 1,38$), de 37 a 60 meses, o ceod = 2,34 ($\pm 3,34$) e, de 61 a 96 meses, o ceod = 2,34 ($\pm 3,34$). A maioria das crianças apresentou placa visível (58,10%). Os achados apontam a necessidade de planejamento dos serviços de atenção à saúde geral e odontológica, visando ampliação do atendimento especializado aos portadores da doença falciforme no Estado da Bahia (SOARES et al., 2010).

Na Turquia, um estudo caso-controle realizado com 55 pacientes com AF (média de idade $31,1 \pm 9,7$) e 41 indivíduos saudáveis (média de idade $27,8 \pm 6,3$) identificou, através de exame clínico e radiografias panorâmicas, que os pacientes com anemia falciforme apresentaram 206 dentes perdidos e 195 destes restaurados. O atendimento odontológico preventivo é essencial para pacientes com AF com o intuito de evitar doenças bucais e perdas dentárias precoces (GUZELDEMIR et al., 2011).

Pesquisadores propuseram investigar a prevalência de cárie e os fatores socioeconômicos de crianças com anemia falciforme, através de um estudo transversal avaliando 160 pacientes com AF e que estivessem em tratamento no Centro de Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), em Recife, Brasil. Foram avaliadas crianças de 3 a 12 anos que não possuísem qualquer fator que pudessem atrapalhar o exame clínico oral. Pode-se observar um ceod médio de 2,12, sendo que 78,7% dos dentes estavam cariados e 16,9% obturados. Também pode ser constatado que o CPOD obteve um valor médio de 1,5, com 56,0% dos dentes cariados e 32,0% obturados. Os autores apontaram que nenhuma associação estatística foi encontrada entre o grau de instrução dos responsáveis e os índices de cárie. Contudo uma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre o índice de cárie na dentição decídua e a renda familiar (LUNA et al., 2012).

Na Bahia, Brasil, realizou-se um estudo caso-controle para avaliar a prevalência de cárie dentária e condições periodontais. Foram estudadas 99 pessoas com doença falciforme (51 HbSS e 48 HbSC) e 91 pacientes saudáveis, levando em conta alguns aspectos da gravidade da doença. A média de idade foi de

32,66±11,62, variando de 16-68 anos. Observou-se que a idade avançada, o sexo feminino e o fumo diário são fatores de risco para um CPOD mais elevado. Os autores concluíram que fatores de risco já conhecidos como causador da doença cárie apresentam maior influência na saúde bucal do que a doença falciforme em si, mas, por causa da grande variação de complicações clínicas nesta população, são necessários mais estudos (PASSOS et al., 2012).

Um estudo foi realizado na Índia com objetivo de avaliar a condição dentária de pacientes beta-talassêmicos e com anemia falciforme. Foram incluídos 750 pacientes e divididos em três grupos: Grupo I – beta-talassêmicos, Grupo II – Anemia falciforme e Grupo III – Controle, todos com 250 pacientes em cada. Após realizar o exame intra-oral, e realizado o CPOD, foi observado que houve uma prevalência maior de cárie nos Grupos I e II, comparados ao Grupo III. Não houve diferença estatística para o CPOD entre os Grupos I e II. Com isso, o estudo concluiu que pacientes beta-talassêmicos, seguidos de pacientes com anemia falciforme, têm mais risco de cárie do que pacientes saudáveis (SINGH et al., 2013).

Nos Estados Unidos, pesquisa foi realizada com adolescentes de 10-19 anos, com doença falciforme (54 casos/52 controles), sendo do grupo caso: 23 pacientes com genótipo HbSS, 23 HbSC e 8 com outras doenças falciformes. Mensuraram-se a qualidade de vida em relação à saúde bucal e a prevalência de cárie pelo índice CPOD. Nesse estudo, não pode se evidenciar diferença estatística entre os valores médios de CPOD entre os grupos caso e controle. No entanto, o estudo descobriu que os adolescentes que possuíam a forma menos grave da doença (HbSC) tiveram uma menor experiência de cárie em comparação com indivíduos controles ($p=0,019$) e pacientes com anemia falciforme ($p=0,04$), uma descoberta que não havia sido relatada anteriormente (RALSTROM, 2014).

O complexo buco-maxilo-facial, apesar de não apresentar sintomas patognomônicos do traço falciforme, tem grande importância no contexto biopsicossocial de tais indivíduos (BOTELHO et al., 2009; DA FONSECA et al., 2007). Poucos estudos sobre alterações bucais, em pacientes com anemia falciforme, são encontrados na literatura. A maioria das pesquisas apresenta amostras pequenas para avaliação epidemiológica ($n<100$), aborda a anemia falciforme em conjunto com outras hemoglobinopatias, e até o momento não investigou a influência genética.

Considerando que: i) na literatura ainda existem poucos trabalhos que relacionem a doença cárie e os pacientes com anemia falciforme; ii) estudos de frequência de genótipos nos indivíduos com anemia falciforme são raros; iii) esses artigos não possuem padronização quanto ao diagnóstico da AF, trazendo vieses importantes que comprometem as conclusões. Desta forma o tema merece maior atenção já que as respostas carecem de maior elucidação. Este estudo objetiva analisar a experiência de cárie, fatores socioeconômicos e genéticos em crianças com anemia falciforme no Estado de Sergipe.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar fatores socioeconômicos, clínicos, genéticos e de cárie dentária em crianças com anemia falciforme no Estado de Sergipe.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar fatores socioeconômicos.
- Relatar as condições e complicações sistêmicas encontradas nos pacientes com anemia falciforme.
- Investigar parâmetros de saúde bucal, prevalência de cárie na amostra estudada.
- Comparar frequências dos genótipos/alelos dos SNPs propostos na amostra estudada com populações de ascendência.
- Descrever a frequência de genótipos pró-inflamatórios no SNP rs1143634 do gene *IL1B* para a amostra estudada.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal controlado.

4.2 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

O estudo foi realizado em Aracaju, capital do estado de Sergipe, que tem uma população de 614.577 habitantes (IBGE, 2013). A incidência estimada de recém-nascidos com doença falciforme é de 0,3%, e pressupõe-se que Aracaju tenha aproximadamente 1600 indivíduos com tal enfermidade (ILOZUE et al., 2010). O número de pacientes com AF registrado no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Sergipe (UFS), na etapa de coleta de dados clínicos era de aproximadamente 285 sujeitos. Desses, o número de crianças na faixa de 2 a 11 anos era de 115 pacientes.

Para realização do cálculo amostral, empregou-se uma fórmula para populações finitas (ANTUNES & PERES, 2006). Considerou-se o total de indivíduos com AF, de 2 a 11 anos, registrado no HU/UFS (n=115), um nível de confiança de 95% e considerando um erro amostral de 5%, a amostra mínima deve ser de 90 indivíduos. Pela limitação na aquisição de indivíduos com AF o número de voluntários do grupo controle foi aumentado, ficando em uma proporção de 1:2 em relação ao grupo estudo, devido a baixas frequências dos alelos raros nos polimorfismos estudados.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO GRUPO DE ESTUDO (GE)

- Ser paciente acompanhado no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da UFS.
- Ter diagnóstico de anemia falciforme confirmado a partir da eletroforese de hemoglobina em pH alcalino.

- Possuir idade entre 2 a 11 anos.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice A), pelo responsável.

4.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO GRUPO CONTROLE (GC)

- Não apresentar ou ter histórico familiar consanguíneo de anemia falciforme.
- Frequentar a clínica de Odontopediatria I e II da UFS ou as creches envolvidas no estudo.
- Os pacientes do grupo controle foram pareados com o grupo de estudo de acordo com sua faixa etária e gênero.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice A), pelo responsável.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

4.4.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO GRUPO DE ESTUDO (GE)

- Pacientes com outras doenças falciformes.
- Sem condições comportamentais de realização dos exames.
- Uso de aparelho ortodôntico fixo.

4.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO GRUPO CONTROLE (GC)

- Pacientes que apresentaram alteração sistêmica.
- Sem condições comportamentais de realização dos exames.
- Uso de aparelho ortodôntico fixo.

4.5 COLETA DE DADOS POR MEIO DO EXAME CLÍNICO ODONTOLÓGICO

Na etapa inicial, buscou-se treinar o examinador, tornando-o apto e calibrado para a realização do levantamento epidemiológico em saúde bucal, conforme

preconizado pelo Projeto de Saúde Bucal - SB Brasil 2010, bem como dos anotadores para aplicação do questionário.

A equipe desta pesquisa foi composta por três examinadores (cirurgiões-dentistas) e cinco anotadores (graduandos do curso de Odontologia da UFS). O processo de treinamento e calibração prévio foi primordial para que houvesse garantias das condições de homogeneidade de código e critérios para os examinadores.

As etapas de treinamento e calibração da equipe foram realizadas a partir de aulas teóricas e práticas em campo conforme preconizado pelo SB Brasil 2010. Inicialmente nas aulas teóricas foram apresentados os índices a serem pesquisados, as fichas de anotação e os instrumentos utilizados para a realização dos exames clínicos, de forma que a operacionalização das etapas do estudo e as atribuições dos participantes fossem as mais aceitáveis possíveis, havendo, assim, uma conformidade dos procedimentos (BRASIL, 2009).

Na calibração um total de 10 pacientes foram examinados, considerando 11 condições para a doença cárie (anexo A), com um intervalo de no mínimo 15 dias para o segundo exame clínico. O índice kappa obtido foi de 0,77 (examinador A e B) e 0,86 (examinador B e C) para o inter-examinador e de 0,78, 0,79 e 0,96 para intra-examinador, examinador A, B e C respectivamente. Os valores de concordância, intra e inter-examinadores, obtidos foram considerados aceitáveis.

Os exames clínicos seguiram todos os padrões de biossegurança, com os indivíduos sentados em uma cadeira odontológica, utilizando-se de um abaixador de língua de madeira e um odontoscópio, ambos previamente esterilizados. Na coleta dos dados não foram utilizados exames radiográficos e não houve remoção prévia de biofilme bacteriano, apenas secagem com um jato de ar das superfícies dentárias.

A avaliação clínica dentária foi iniciada através de fichas contendo odontogramas (apêndice B) para registrar os índices ceod/CPOD e ceos/CPOS (dentes e superfícies cariados(as), perdidos(as) e obturados(as) na dentição decídua e permanente, respectivamente), de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1999) (anexo A). A cárie dentária foi registrada como presente quando uma lesão de fóssula, fissura ou de superfície lisa exibiu cavidade evidente. Não se fez uso de nenhum exame radiográfico.

Para o cálculo do ceod/CPOD médio da população, somam-se os valores individuais e divide-se pelo número de sujeitos examinados. Assim sendo, para cálculo do ceos/CPOS o procedimento é semelhante e a média obtida por meio da soma de todas as superfícies examinadas (OMS, 1999).

Foi utilizado o índice de placa visível (IPV) que consiste na inspeção visual, sem utilização de substância evidenciadora e que classifica o biofilme bacteriano em presente ou ausente (ALALUUSUA & MALMIVIRTA, 1994). O método foi selecionado devido ao seu baixo custo, facilidade de execução e de aplicação em estudo epidemiológico.

Como critério para avaliação de atraso na erupção dentária foi utilizada a tabela de cronologia e erupção dental elaborada inicialmente por Logan e Kronfeld em 1933, adaptada em 2003 (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2003b) (anexo B).

As opacidades intrínsecas dentárias foram avaliadas conforme protocolo de estudos prévios (MENDES et al., 2011).

A variável pouca saliva ou boca seca foi auto-relatada pelos pacientes.

4.6 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

As variáveis independentes foram caracterizadas da seguinte forma:

- Idade - descrita em anos completados;
- Gênero - categorizado em masculino e feminino;
- Para o perfil socioeconômico dos pacientes foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (ABEP, 2012) (anexo C).
- A cor de pele foi relatada pelo responsável do voluntário a realizar a pesquisa, dentre as opções branca e não branca.
- A defasagem escolar foi observada segundo o Conselho Nacional de Educação (CNE) pelo parecer do CNE/CEB nº 7, de 19 de abril de 2007, que por meio de faixa etárias observa a escolaridade que se deve encontrar o indivíduo (anexo D).
- Para o grau de instrução do chefe da família foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (ABEP, 2012).

- O estado nutricional foi clinicamente avaliado por meio de medidas antropométricas com o auxílio do programa WHO Anthro, que calcula os dados para crianças até cinco anos e o WHO Anthro Plus, para crianças de 5 a 19 anos, calculando o índice de massa corporal (IMC) de cada criança (OMS, 2006).
- A frequência de ingestão de carboidratos fermentáveis foi obtida a partir da quantidade de itens ingeridos no dia anterior por meio do auto-retrato dos pacientes ou responsáveis (PINTO, 2000).
- As doenças e complicações da anemia falciforme foram auto-relatadas pelos responsáveis e confirmadas através do prontuário geral do paciente no serviço de Hematologia do HU/UFS. Crises dolorosas, internações, transfusões e pneumonias foram anotadas a quantidade dessas ao ano (últimos doze meses). Dor crônica foi considerada quando essa dor se mantinha superior a 24 horas.

4.7 SISTEMÁTICA DE COLETA DE DADOS

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto de pesquisa foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CEP/UFS), que apresentou um parecer favorável para a realização do estudo a partir do protocolo 402/2011 com o CAAE nº 0365.0.107.000-11 (anexo E). Após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da UFS a coleta de dados foi realizada nos indivíduos com 2 a 11 anos de idade entre maio de 2012 a outubro de 2013.

O grupo de estudo (GE) foi selecionado dentre os pacientes com anemia falciforme acompanhados no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do HU da UFS (Figura 8). A obtenção dos sujeitos que fizeram parte do grupo controle (GC) foi feita nas clínicas de Odontopediatra I e II da UFS, sendo os pacientes convidados por conveniência nas salas de espera das respectivas clínicas odontológicas, já que o GC tinha que ser pareado ao GE. O grupo controle também foi obtido na Creche “Casinha de Jesus” da Comunidade Servos e Servas da Santíssima Trindade e na Creche “Mãe Maria” ambas localizadas no bairro Santa Maria, Aracaju-SE. As duas

creches possuem consultório odontológico, onde os exames clínicos foram realizados.

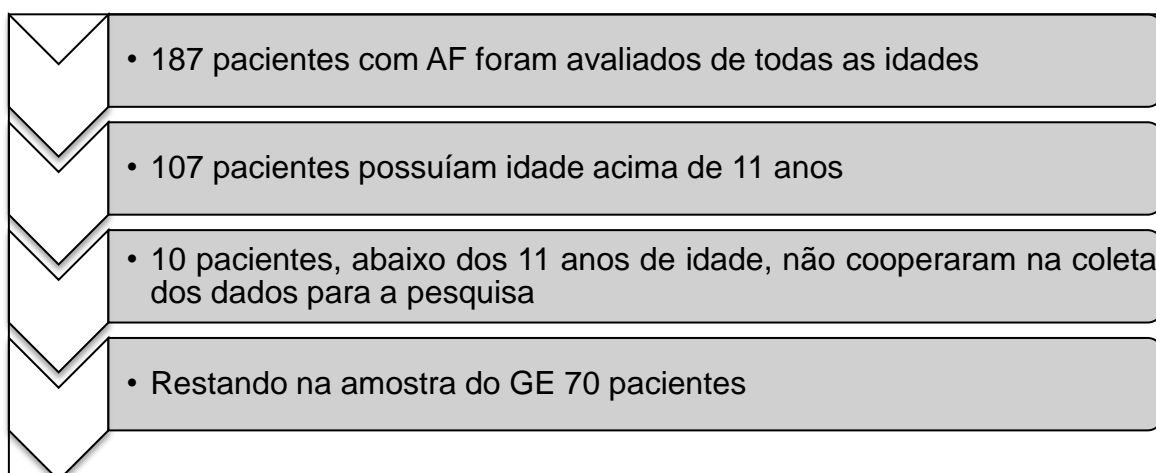


Figura 8. Fluxograma com a composição do grupo de estudo (GE).

Para a obtenção das informações, foi confeccionado um questionário (apêndice B) para englobar os aspectos socioeconômicos, clínicos, nutricionais e orofaciais, bem como o TCLE (apêndice A).

Os achados clínicos odontológicos foram expostos aos pacientes e seus responsáveis, e em caso de necessidade de tratamento os pacientes foram encaminhados para atendimento nas clínicas odontológicas da UFS, sem custo.

Após a aplicação do questionário e o exame clínico, foi realizada a coleta de material biológico, saliva, para futura extração de material genético. Os indivíduos realizaram dois bochechos com 5 ml de solução esterilizada de glicose a 3%, por um minuto, com uma espátula de madeira estéril foi realizado esfregaço da mucosa bucal, com objetivo de obter células epiteliais (TREVILATTO & LINE, 2000) (Figura 9), a ponta da espátula foi então agitada com a solução de bochecho retido. A solução foi rotulada com código numérico e acondicionada em tubos com tampa de rosca, homogeneizada e armazenada em freezer -20°C. Os dados e o material biológico foram identificados com códigos, resguardando a anonimato dos sujeitos. Os indivíduos tinham absoluta autonomia quanto à participação ou não no estudo, e em caso de desistência os dados seriam excluídos e as amostras de DNA destruídas, não sendo utilizadas para a pesquisa.



Figura 9. Mesa clínica contendo duas soluções de glicose a 3% esterilizada para realizar o bochecho, um pacote estéril contendo um odontoscópio e uma espátula de madeira.

As células epiteliais bucais foram sedimentadas por centrifugação a 4000 rpm durante 10 min (Figura 10). O sobrenadante foi descartado e o *pellet* celular foi novamente suspenso em 1.300 µl de tampão de extração (TE) [10 mM Tris - HCl (pH 7,8), EDTA 5 mM, SDS a 0,5%] (Figura 11). O material biológico foi congelado a -20°C até o momento da extração do DNA.

As amostras foram descongeladas e colocadas durante 12 horas em banho-maria a 55°C (*overnight*) com 10 µl de proteinase K (20 mg/ml). Após o *overnight* as soluções foram agitadas delicadamente e o conteúdo foi adicionado em eppendorf de 2 ml (Figura 12). O DNA foi purificado por adição de 500 µL de solução de acetato de amônio gelado, em seguida todos os tubos foram agitado no vórtex sobre máxima vibração durante 5 minutos (Figura 13), depois centrifugado a 1400 rpm por 10 min (Figura 14). Dividiu-se o sobrenadante em dois tubos eppendorf de 1,5 ml, colocando 900 µL em cada e o sedimento desprezado (Figura 15). Precipitou-se o DNA com 540 µL de isopropanol, vertido 20 vezes manualmente cada eppendorf e centrifugado a 1400 rpm por 5 min. Desprezado o sobrenadante de cada eppendorf, conservando o *pellet*, adicionou-se 1 ml de etanol a 70% gelado e centrifugado a 1400 rpm por 5 min. Descartado o sobrenadante e o tubo foi aberto para secagem ate evaporação do etanol visível. O pellet de DNA foi ressuspendido em 50 mL de Tris 10 mM (pH 7,6) e EDTA 1 mM e congelado a -20°C (AIDAR & LINE, 2007).

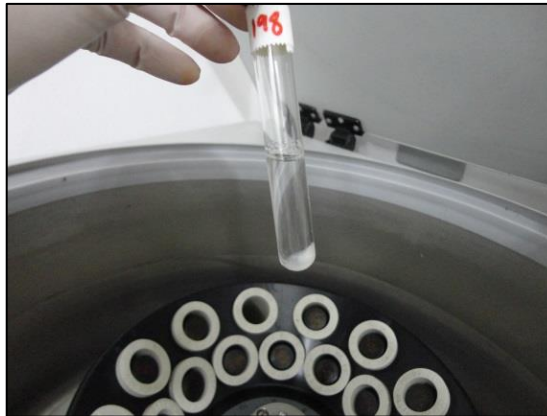


Figura 10. Células epiteliais bucais sedimentadas por centrifugação a 4000 rpm durante 10 minutos, formando o *pellet* celular.

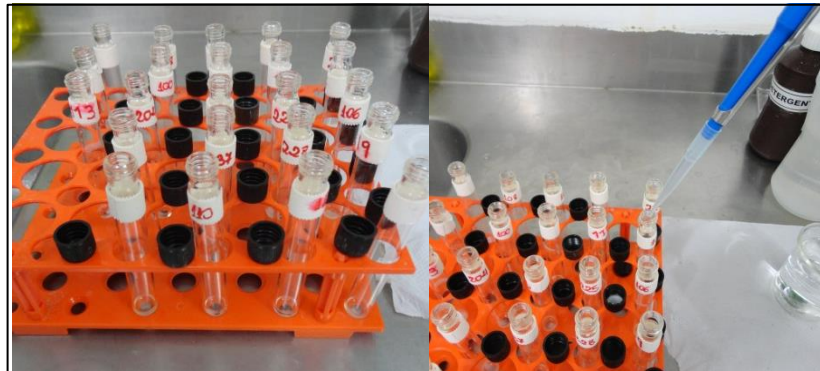


Figura 11. O sobrenadante descartado e o *pellet* celular foi novamente suspenso em 1.300 μ l de tampão de extração (TE) [10 mM Tris - HCl (pH 7,8), EDTA 5 mM, SDS a 0,5%].

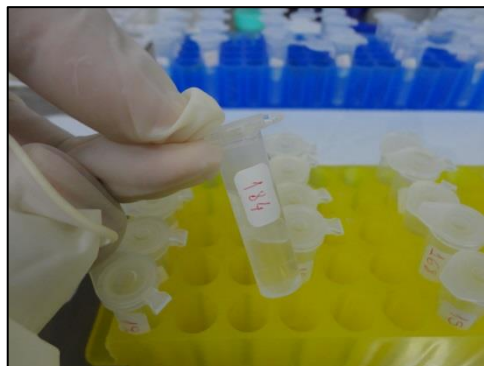


Figura 12. Após o *overnight* em banho-maria o conteúdo foi adicionado em eppendorf de 2 ml.



Figura 13. Após a adição de 500 μ l de solução de acetato de amônio gelado, todos os eppendorf foram agitados no vórtex sobre máxima vibração por 5 minutos.



Figura 14. Centrifuga para eppendorf.

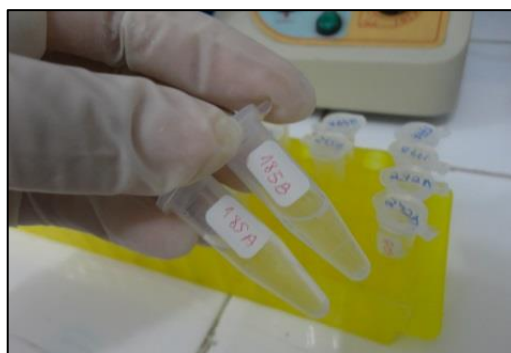


Figura 15. Após a centrifugação dividiu-se o sobrenadante em dois tubos de eppendorf de 1,5 ml, colocando 900 μ l em cada e o sedimento desprezado.

4.8 ANÁLISE tagSNPs no gene *IL1B*

Os tagSNPs do gene *IL1B* foram selecionados de acordo com a informação disponível no site do Projeto Internacional HapMap, release 24 (<http://www.hapmap.org>). Todos os marcadores selecionados apresentaram uma frequência mínima alelo (MAF) de 0,05 na população europeia (CEU). O parâmetro de corte para definir LD entre dois marcadores foi um r^2 MultiMarker $> 0,8$. Seguindo esses critérios, os seguintes tagSNPs foram incluídos: rs1143641, rs1143633, rs1143634, rs3136558. As Genotipagens dos SNPs foram feitas pela técnica de PCR (Reação em cadeia da polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction* – PCR) em tempo real utilizando o equipamento Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System com o uso da tecnologia *TaqMan® Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems). Foram utilizadas quatro sondas *TaqMan® SNP Genotyping Assay, Human SM* (Applied Biosystems) diluídas 10X, conforme bula do fabricante, sendo cada uma específica a cada SNP proposto. As genotipagens com índice de sucesso abaixo de 90% foram excluídas das análises.

A reação de PCR foi realizada contendo um volume final de 20 μ L em cada poço, em placas de 96 poços. Em cada poço foi colocado 10 μ L de *TaqMan® Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems), 2 μ L da *TaqMan® SNP Genotyping Assay, Human SM* (Applied Biosystems), 6 μ L de água deionizada ultrapura e 2 μ L de DNA (Figura 16). Confeccionou-se uma “solução mãe” em eppendorf de 2 ml foi acrescentado 1000 μ L de Master Mix, 200 μ L de sonda e 400 μ L de água deionizada ultrapura. Foi pipetado 18 μ L dessa solução em cada um dos 96 poços da placa. O primeiro poço de cada placa era acrescido 2 μ L de água deionizada ultrapura, servindo como poço controle (A1), nos restantes foram acrescentados 2 μ L de DNA. As genotipagens com sucesso acima de 80% tiveram seus genótipos analisados.



Figura 16. Placa contendo 96 poços, em cada poço havia um volume final de 20 μ l (10 μ L de *TaqMan® Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems), 2 μ L da *TaqMan® SNP Genotyping Assay, Human SM* (Applied Biosystems), 6 μ L de água deionizada ultrapura e 2 μ L de DNA).

Para o SNP rs1143634, associado na literatura com níveis séricos aumentados de IL-1 β foi demonstrada a distribuição dos genótipos pró-inflamatórios nos modelos genéticos aditivo, dominante e recessivo. A frequência dos genótipos dos SNPs rs1143641, rs1143633, rs1143634 na amostra (n=210) foi comparada com a frequência disponível no site do Projeto Internacional HapMap, release 24 (HAPMAP, 2013) nas populações de ascendência europeia (CEU) e africana subsaariana (YRI).

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do *Statistical Package for the Social Science* - SPSS versão 20. As variáveis categóricas foram expressas em frequências e porcentagens. As variáveis contínuas em média \pm desvio padrão. Para teste de associação nas variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou exato de Fisher. As variáveis contínuas foram primeiramente classificadas quanto a distribuição (paramétrica e não-paramétrica) pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para variáveis contínuas com distribuição paramétrica utilizou-se o teste t de Student e com distribuição não-paramétrica utilizou-se teste U-Mann-Whitney. A frequência

de distribuição dos genótipo/alelos estudados foi descrita em percentual, bem como as frequências encontradas no HAPMAP nas populações utilizadas para comparação. A frequência dos genótipos pró-inflamatórios do SNP rs1143634 foi descrita para os modelos genéticos aditivo, recessivo e dominante em relação ao alelo de risco “T”. A significância das diferenças estatísticas foi considerada com p valor abaixo de 0,05 e intervalo de confiança de 95%. Estimativas de Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confiança (IC) foram utilizados, quando possível.

5 RESULTADOS

A amostra total da pesquisa foi de 210 voluntários, destes 70 (setenta) sujeitos atenderam os critérios de inclusão compondo o grupo de estudo (GE), e o restante, 140 (cento e quarenta) sujeitos atenderam aos critérios de inclusão para o grupo controle (GC).

O grupo de estudo foi pareado ao controle quanto à idade e gênero, sendo a média de idade $6,73 \pm 2,62$, variando de 2 a 11 anos. O gênero masculino representou 114 (54,3%) e 96 (45,7%) do gênero feminino. A maioria dos indivíduos se encontram nas classes econômicas B e C, 38 (54,3%) do GE e 95 (67,9%) do GC. Não foi observado nenhum paciente das classes econômicas A (Tabela 3). Observou-se que a grande maioria dos indivíduos relatou cor de pele parda ou negra 60 (85,7%) do GE e 128 (91,4%) do GC. Não foram relatadas descendência indígena ou oriental dentre os sujeitos envolvidos na pesquisa. A maioria dos voluntários do GE, 50 (71,4%) e apenas 10 (7,1%) do GC reside no interior do Estado de Sergipe, restante reside na capital Aracaju com diferença estatística entre os grupos ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Ainda na Tabela 3 pode-se observar que 7 (10,0%) indivíduos do GE e 32 (22,9%) do GC apresentaram defasagem escolar, e houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,024$). A maioria do GE, 52 (71,4%), apresenta pais com baixa escolaridade, analfabeto ou até 3º série do ensino fundamental, já o GC a maioria 88 (62,9%) apresenta melhor escolaridade, acima do ensino fundamental completo com diferença estatística entre os grupos ($p < 0,001$). Com relação ao IMC pacientes do GE se desviaram mais da normalidade, sendo que 15 (22,4%) possuíam IMC – baixo peso e 10 (14,9%) IMC – alto peso com uma diferença estatística significativa entre os grupos para ambos dados ($p < 0,001$). A maioria, 52 (81,3%) do GE e 136 (97,9%) do GC, relatava consumir de 10 a menos carboidratos fermentáveis diariamente ($p < 0,001$).

Uma análise descritiva das doenças sistêmicas na amostra do GE foi realizada, onde se pode verificar que os indivíduos com AF, apesar da baixa idade, apresentaram: 9 (13,0%) casos de cardiopatias, 8 (11,4%) de desmaios, 4 (5,7%) de hepatite, 3 (4,3%) de doenças renais, 3 (4,3%) de hemorragia e 2 (2,9%) de asma

(Tabela 4). No grupo controle os pacientes não relataram nenhuma doença sistêmica.

Diversas complicações devido à AF foram observadas no GE, dentre elas: episódios de internamento em 57 (87,7%) voluntários no último ano, desses a média de internamento foi de $2,68 \pm 2,81$. Transfusões em 48 (75,0%) voluntários no último ano, desses a média de transfusões foi de $2,65 \pm 2,21$. Crises dolorosas no último ano em 46 (76,7%) voluntários, desses a média de crises dolorosas foi de $3,17 \pm 3,09$. Dor crônica esteve presente em 35 (51,5%) dos portadores de AF. Pneumonia em 23 (36,5%) voluntários no último ano, desses a média de episódios foi de $1,17 \pm 0,49$. Osteomielite em 11 (16,2%) voluntários, úlceras de membros inferiores em 11 (16,2%), esplenectomia em 6 (8,8%), AVC em 5 (7,2%), colecistectomia em 5 (7,2%), cálculo de vias biliares em 3 (4,4%), necrose asséptica de fêmur em 3 (4,3%) e priapismo em 2 (5,4%) (Tabela 4).

Quanto ao uso de medicações pelos pacientes do GE a grande maioria, 69 (98,6%) fazia uso do ácido fólico. O uso de outras medicações foram identificadas nesse grupo nos últimos três meses, anti-inflamatórios, antibióticos e hidroxiuréia eram utilizados por 51 (73,9%), 30 (43,5%) e 7 (10,1%), respectivamente (Tabela 4).

Na tabela 5, foi demonstrado número absoluto e frequência de variáveis relacionadas à saúde bucal e associação dessas nos grupos avaliados. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao: uso de enxaguatório bucal ($p=0,015$), pouca salivagem ($p<0,001$) e placa visível ($p=0,038$). As demais variáveis relacionadas à saúde bucal como: higiene oral diária, higiene oral antes de dormir, última visita ao dentista, uso de fio dental, uso de creme dental com flúor, opacidade intrínsecas dentárias, atraso na erupção dentária e tipo de dentição não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Com relação à experiência de cárie dentária 29 (41,4%) dos pacientes do GE e 46 (32,9%) dos voluntários do GC apresentaram ceod/CPOD igual à zero (Tabela 5). Os índices de cárie na dentição permanente, CPOD e CPOS, apresentaram valores mais altos no GE, porém não houve diferença estatística significativa, nem entre os valores dos índices de cáries ceod e ceos entre os grupos (Tabela 6). Na avaliação dos componentes dos índices de cárie (c/C, e/P, o/O), o GE apresentou mais dentes e superfícies cariadas (C), na dentição permanente, quando comparados a indivíduos saudáveis, com diferença estatística significativa ($p=0,028$

e $p=0,035$ respectivamente) (Figura 8 e 9). Valores mais altos para o componente e/P foram encontrados no GE, já para o componente o/O valores mais altos foram encontrados no GC, em ambas as dentições, porém sem diferença estatística significativa (Figura 17-20).

Os seguintes tagSNPs propostos foram genotipados: rs1143641, rs1143633, rs1143634, rs3136558. O rs3136558 não atingiu índice de sucesso mínimo na genotipagem para ser incluído na análise (sucesso de 14,1%). As frequências dos genótipos e alelos dos SNPs rs1143641, rs1143633, rs1143634 na amostra ($n=210$) não demonstraram concordância com nenhuma das duas populações de comparação, africana (YRI) e europeia (CEU). Para todos os genótipos e alelos a frequência foi intermediária entre as duas populações (Tabela 7). Levando-se em conta o tamanho dos blocos de desequilíbrio de ligação (LD), a cobertura do gene com os três SNPs do estudo representou 60,5% da área física dos 7.028 kb.

As análises das frequências dos genótipos do SNP rs1143634 nos modelos genéticos mostram que os indivíduos com AF possuem baixo percentual de genótipos pró-inflamatórios para tal polimorfismo: aditivo [TC (32,8%) e TT (3,0%)], dominante [TC+TT (35,8%)] e recessivo [TT (3,0%)] (Tabela 8). Não permitindo avaliação do impacto dos genótipos pró-inflamatórios nas variáveis analisadas, sendo esta avaliação somente possível com número amostral aumentado.

Tabela 3. Parâmetros gerais da amostra.

Variável		% de dados válidos	GE N (%)	GC N (%)	p valor	OR (IC)
Idade # § Kolmogorov-Smirnov <0,001		100	6,73±2,63	6,73±2,62	1,000¥	
Gênero§	Masculino	100	38 (54,3)	76 (54,3)	1,000*	1,00 (0,56-1,78)
	Feminino		32 (45,7)	64 (45,7)		
Classe Econômica	B e C⌘	100	38 (54,3)	95 (67,9)	0,054*	1,78 (0,99-3,20)
	D e E		32 (45,7)	45 (32,1)		
Cor	Branca	100	10 (14,3)	12 (8,6)	0,202*	1,78 (0,73-4,34)
	Não-Branca		60 (85,7)	128 (91,4)		
Local de Residência	Capital	100	20 (28,6)	130 (92,9)	< 0,001*	0,031 (0,013-0,07)
	Interior		50 (71,4)	10 (7,1)		
Defasagem Escolar		100	7 (10,0)	32 (22,9)	0,024*	0,37 (0,15-0,90)
Instrução do Chefe da Família	Analfabeto/Até 3º Série Fundamental	100	52 (74,3)	52 (37,1)	< 0,001*	0,20 (0,11-0,39)
	Acima do Fundamental Completo		18 (25,7)	88 (62,9)		
IMC - Baixo Peso		98,6	15 (22,4)	7 (5,0)	< 0,001*	5,48 (2,11-14,21)
IMC - Acima do Peso		98,6	10 (14,9)	2 (1,4)	< 0,001**	12,11 (2,57-56,99)
Consumo de Carboidratos	Acima de 10	97,1	12 (18,8)	3 (2,1)	< 0,001**	10,54 (2,86-38,85)
	Menor ou igual a 10		52 (81,3)	137 (97,9)		

média±desvio padrão/Kolmogorov-Smirnov <0,001.

§ Variáveis pareadas entre o GE e GC.

¥ Teste U de Mann-Whitney.

* Teste Qui-Quadrado.

⌘ Não houve pacientes da classe econômica A.

** Teste Exato de Fisher.

Tabela 4. Condições sistêmicas relacionadas à anemia falciforme.

Variável		% de dados válidos	N (%)
Doenças	Cardiopatias	99,5	9 (13,0)
	Desmaios	100	8 (11,4)
	Hepatite	100	4 (5,7)
	Doenças renais	100	3 (4,3)
	Hemorragia	100	3 (4,3)
	Asma	99,5	2 (2,9)
Complicações da AF	Internações	92,8	57 (87,7)
	Internações	84,3	2,68±2,81#
	Transfusões	91,4	48 (75,0)
	Transfusões	84,3	2,65±2,21#
	Crises dolorosas	85,7	46 (76,7)
	Crises dolorosas	84,3	3,17±3,09#
	Dor Crônica	99,0	35 (51,5)
	Pneumonias	90,0	23 (36,5)
	Pneumonias	84,3	1,17±0,49#
	Osteomielite	99,0	11 (16,2)
	Úlceras de membros inferiores	99,0	11 (16,2)
	Esplenectomia	99,0	6 (8,8)
	AVC	99,5	5 (7,2)
	Colecistectomia	99,5	5 (7,2)
	Cálculo de vias biliares	99,0	3 (4,4)
	Necrose Asséptica de Fêmur	99,5	3 (4,3)
	Priapismo £	61,4	2 (5,4)
Medicações	Ácido Fólico	100	69 (98,6)
	Anti-inflamatórios	99,5	51 (73,9)
	Antibiótico	99,5	30 (43,5)
	Hidroxiuréia	99,5	7 (10,1)

média±desvio padrão.

£ Complicação da AF exclusiva do gênero masculino.

Tabela 5. Variáveis relacionadas à saúde bucal.

Variável		% de dados válidos	GE N (%)	GC N (%)	p valor	OR (IC)
Uso de Enxaguatório Bucal		99	5 (7,4)	1 (0,7)	0,015**	11,03(1,23-96,38)
Pouca Salivação		98,6	10 (14,9)	0 (0,0)	< 0,001**	3,46 (2,78-4,30)
Placa Visível		81,9	16 (50,0)	43 (30,7)	0,038*	2,26 (1,03-4,92)
Higiene oral diária	0 a 1 vezes por dia	99	9 (13,2)	21 (15,0)	0,734*	0,86 (0,37-2,00)
	Mais de 1 vez por dia		59 (86,8)	119 (85,0)		
Higiene oral antes de dormir		99	51 (75,0)	87 (62,1)	0,066*	1,83 (0,96-3,49)
Última visita ao Dentista	0 a 12 meses	98,1	47 (71,2)	86 (61,4)	0,171*	1,55 (0,82-2,92)
	Mais de 12 meses	99	19 (28,8)	54 (38,6)		
Uso de Fio dental		99	10 (14,7)	16 (11,4)	0,503*	1,34 (0,57-3,12)
Uso de Creme Dental com Flúor		99	58 (85,3)	126 (90,0)	0,319*	0,64 (0,27-1,54)
Opacidades Intrínsecas dentárias		98,6	12 (17,9)	15 (10,7)	0,150*	1,82 (0,80-4,14)
Atraso na Erupção dentária		100	2 (2,9)	4 (2,9)	1,000**	1,00 (0,18-5,60)
Tipo de Dentição	Decídua	100	20 (28,6)	43 (30,7)	0,867*	
	Mista		45 (64,3)	85 (60,7)		
	Permanente		5 (7,1)	12 (8,6)		
Pacientes livres de cárie (CPOD/ceod=0)		100	29 (41,4)	46 (32,9)	0,226**	1,44 (0,80-2,61)

* Teste Qui-Quadrado.

** Teste Exato de Fisher

Tabela 6. Índice de cárie dentária e seus componentes para dente e superfície nos grupos estudo e controle.

Teste de normalidade							
Kolmogorov-Smirnov		GE	GC		GE	GC	
		CPOD	CPOD	p valor ¥	ceod	ceod	p valor ¥
Cariados	< 0,001	0,78±1,68	0,27±0,65	0,028	1,40±2,19	1,82±2,76	0,308
Perdidos devido à cárie	< 0,001	0,08±0,34	0,02±0,14	0,209	0,48±1,49	0,36±0,96	0,934
Obturados	< 0,001	0,18±0,48	0,25±0,58	0,487	0,46±1,26	0,63±1,26	0,209
Total	< 0,001	1,04±1,82	0,54±0,94	0,067	2,34±3,15	2,83±3,30	0,290
		CPOS	CPOS	p valor ¥	ceos	ceos	p valor ¥
Cariados	< 0,001	1,02±2,28	0,41±1,12	0,035	2,49±5,56	3,68±6,21	0,175
Perdidos devido à cárie	< 0,001	0,24±1,02	0,10±0,71	0,218	1,97±5,35	1,72±4,61	0,946
Obturados	< 0,001	0,24±0,72	0,31±0,77	0,565	0,88±3,00	1,04±2,44	0,212
Total	< 0,001	1,50±2,99	0,85±1,70	0,089	5,34±8,46	6,50±8,61	0,321

Dados apresentados em média ± desvio padrão

¥ teste U de Mann-Whitney.

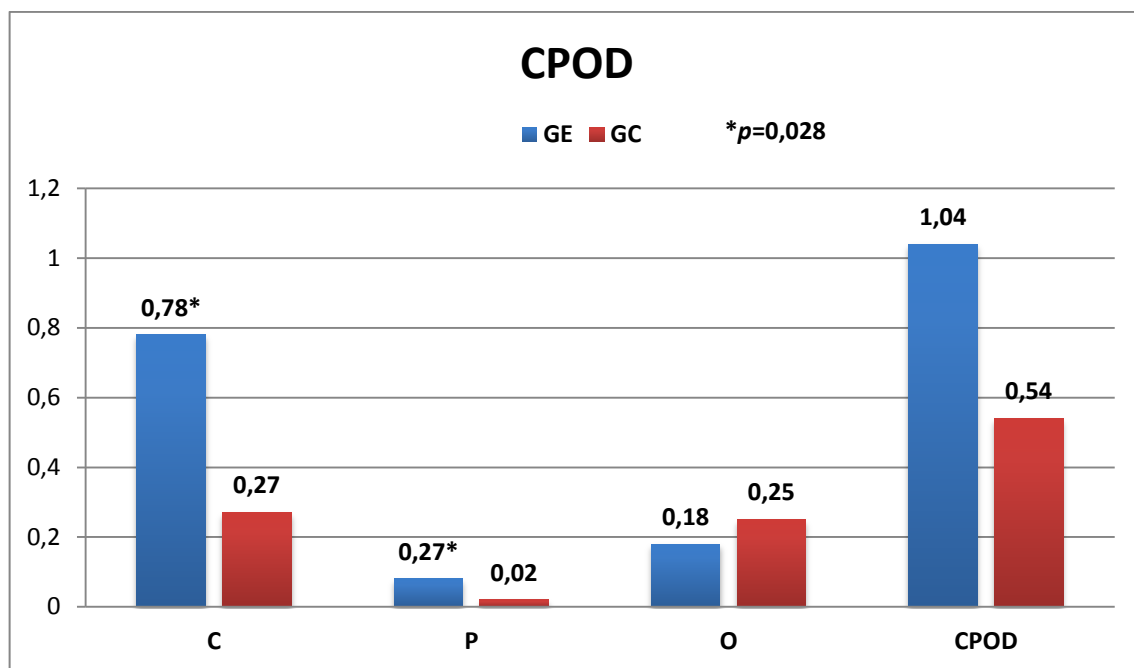


Figura 17. Índice de CPOD e seus componentes entre os grupos da amostra.

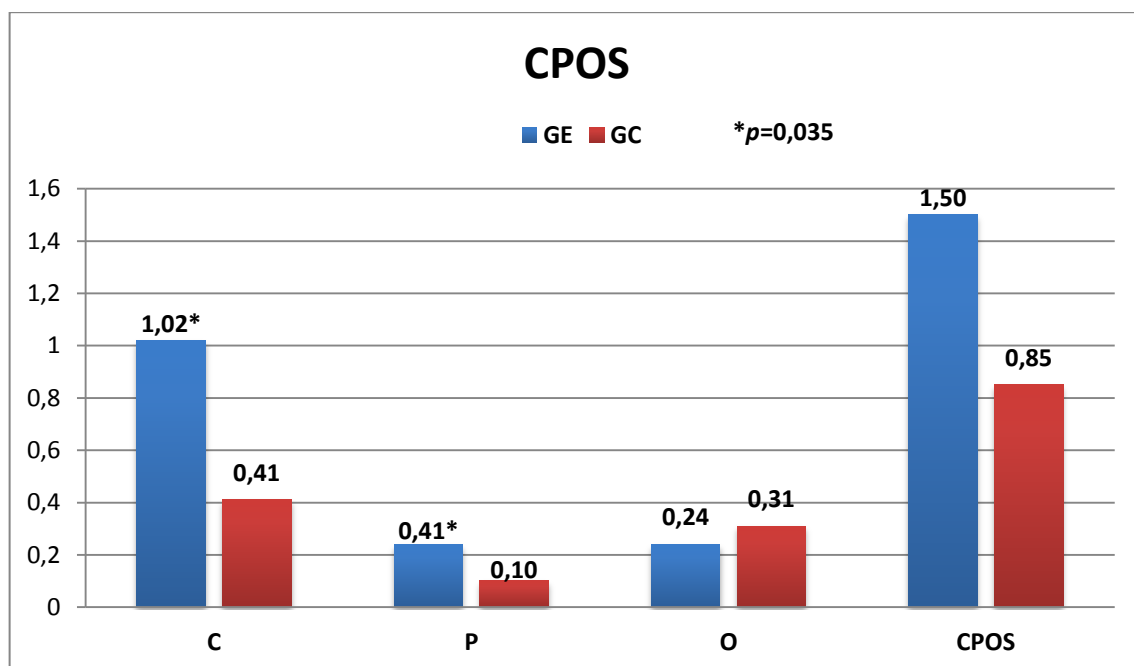


Figura 18. Índice de CPOS e seus componentes entre os grupos da amostra.

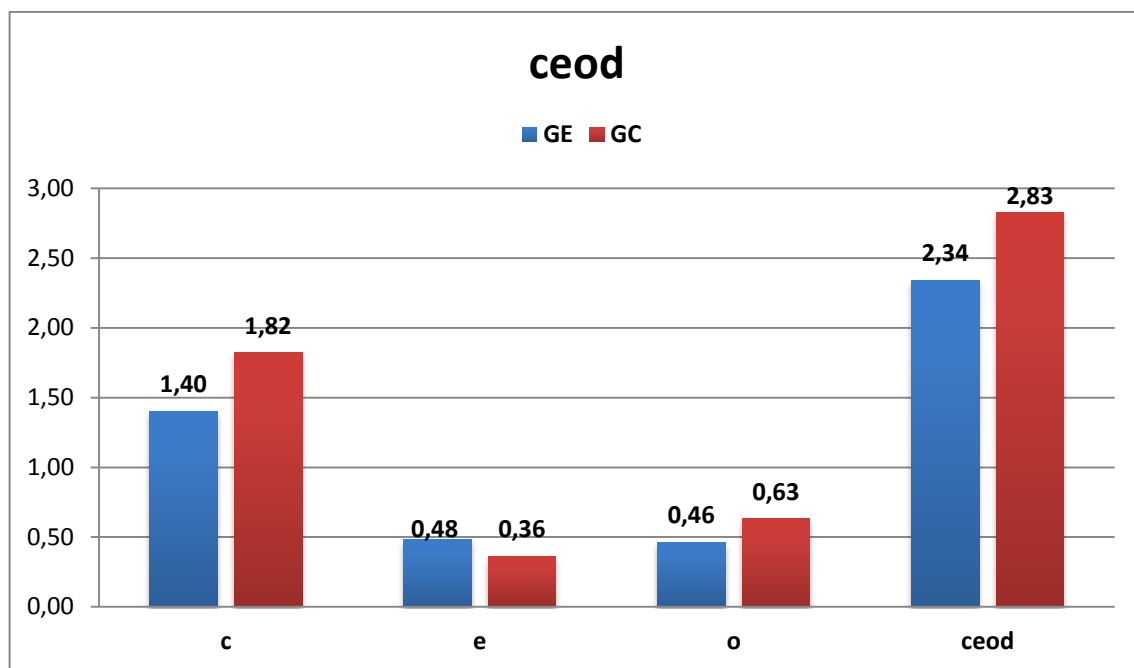


Figura 19. Índice de ceod e seus componentes entre os grupos da amostra.

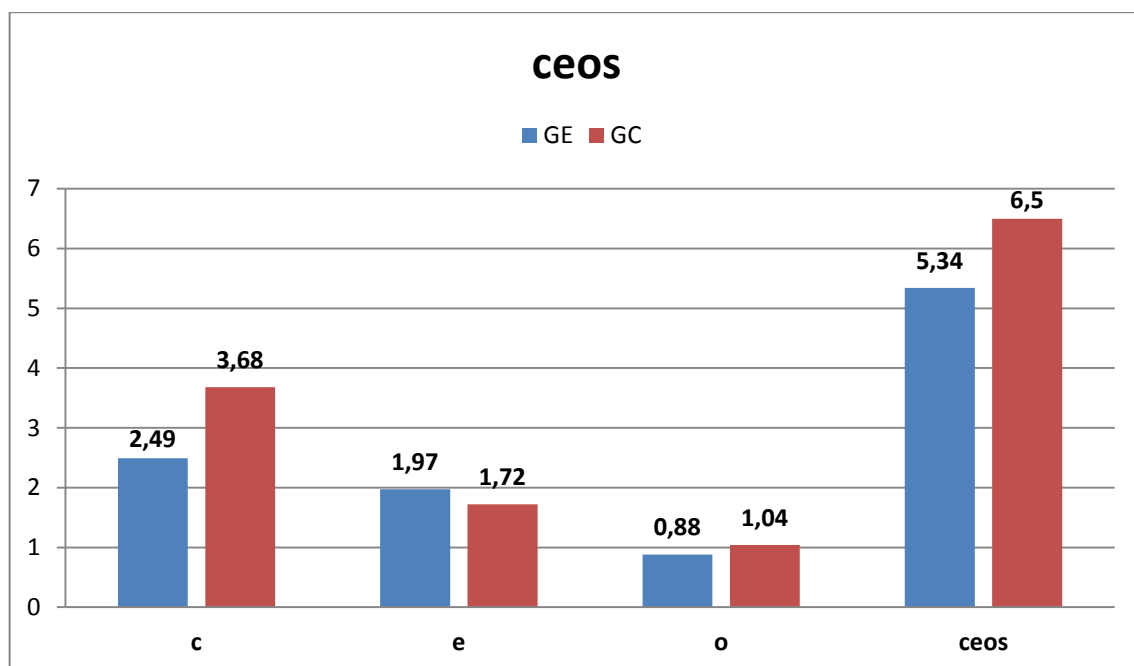


Figura 20. Índice de ceos e seus componentes entre os grupos da amostra.

Tabela 7. Frequência de distribuição de genótipos/alelos da amostra do estudo em comparação com a população CEU e YRI.

SNP	População	Genotipagem	%				
			Genótipos			Alelos	
			CC	CT	TT	C	T
rs1143641	HapMap-YRI α		83,9%	15,2%	0,9%	91,5%	8,5%
	HapMap-CEU \emptyset	97,1	98,3%	1,7%	-	99,2%	0,8%
	Amostra		93,1%	4,9%	2,0%	95,6%	4,4%
			AA	AG	GG	A	G
rs1143633	HapMap-YRI α		84,1%	13,3%	2,7%	17,9%	82,1%
	HapMap-CEU \emptyset	92,4	17,9%	43,8%	38,4%	39,7%	60,3%
	Amostra		57,2%	35,1%	7,7%	25,3%	74,7%
			CC	CT	TT	C	T
rs1143634	HapMap-YRI α		84,1%	13,3%	2,7%	90,7%	9,3%
	HapMap-CEU \emptyset	98,6	63,7%	31,0%	5,3%	79,2%	20,8%
	Amostra		67,1%	29,5%	3,4%	81,9%	18,1%

α População Africana Subsaariana.

\emptyset População Europeia.

Tabela 8. Resultado das análises de modelos genéticos no gene *IL1B* rs1143634 C/T para genótipos pró-inflamatórios em indivíduos com anemia falciforme.

Alelo de risco pró-inflamatório	% de Genotipagem	Modelo Genético	Genótipos		
			TT	TC	CC
T	98,6	Aditivo	<u>2 (3,0)</u>	<u>22 (32,8)</u>	43 (64,2)
		Recessivo	<u>2 (3,0)</u>	65 (97,0)	
		Dominante	<u>24 (35,8)</u>		43 (64,2)

*os genótipos para risco pró-inflamatórios foram destacados em negrito e sublinhados.

6 DISCUSSÃO

Primeiramente se faz necessário enfatizar que pesquisas de caráter epidemiológico estão em amplo crescimento no meio acadêmico, constituindo-se como fonte de informações relevantes, instrumento poderoso no campo do planejamento em saúde. As condições relacionadas à saúde e comorbidades em pacientes infantis com AF ainda não foram totalmente abordadas e necessitamos mais estudos, grande parte dos estudos existentes não possuem padronização quanto ao diagnóstico da AF, desta forma, trazendo, muitas vezes vieses importantes que comprometem as análises e conclusões.

A desigualdade socioeconômica e seu impacto nas condições de saúde dos indivíduos é um importante tema de pesquisa em saúde coletiva. As desigualdades na saúde acabam por influenciar diferenças entre grupos sociais, como, por exemplo, os afrodescendentes, de baixa renda e baixa escolaridade, os vivem em constante situação de desvantagens (BRAVEMAN, 2006). Segundo a ABEP, 2012 14,9% da população brasileira se encontram nas piores classes econômicas, D e E. No presente estudo um maior percentual de indivíduos, 45,7% (GE) e 32,1% (GC), se apresentaram nas piores classes econômicas quando comparado à média brasileira. Pode-se observar uma alta prevalência do auto-relato da cor parda/negra da amostra, pois a probabilidade da AF ocorrer em indivíduos da etnia negra é maior do que as demais etnias (BANDEIRA et al., 2008).

Com relação ao local de residência a maioria o GE (71,4%) reside no interior do Estado. A grande quantidade de pacientes do interior ocorre devido a Aracaju possuir serviço médico especializado com ambulatório de tratamento da AF na UFS.

A maioria dos voluntários em ambos os grupos se apresentam em situação regular na etapa de ensino escolar correspondente a faixa etária prevista. A defasagem escolar foi mais frequente no GC (22,9%) do que no GE (10,0%) ($p=0,024$). A instrução do chefe da família no GE foi mais baixa do que o GC ($p<0,001$), o nível de instrução escolar do responsável é um importante fator que se relaciona com a compreensão do que seja a doença, na manutenção da saúde e dos cuidados dispendidos as crianças portadoras de AF.

A presença da desnutrição em crianças e adolescentes com AF representa mais um grande impacto na qualidade de vida e saúde (BARDEN et al., 2002;

SOUZA et al., 2011). Pode-se observar no GE que 15 (22,4%) possuíam IMC – baixo peso e que o consumo de mais de 10 carboidratos fermentáveis por dia era realizado por apenas 12 (18,8%).

O GE apresentou outras doenças, além da anemia falciforme, comorbidades da AF, muitos já haviam passado por internações hospitalares e faziam uso diário de medicações. Este resultado pode refletir que esses indivíduos, apesar da baixa idade, apresentam um quadro clínico sistêmico complexo, que exige tratamento médico contínuo e normalmente se encontram doentes com mais frequência, podendo resultar em perdas de consultas odontológicas e uma menor prioridade na busca de atendimento odontológico para manutenção da saúde bucal.

Relativo ao uso de medicações sistêmicas, a administração de penicilina profilática é preconizada com o intuito de reduzir a morbidade e mortalidade de crianças abaixo de 5 anos de idade (BRAGA & ANDRADE, 2008), assim tem-se como protocolo do Ambulatório de Hematologia Pediátrica do HU-UFS que todos os pacientes até os 5 anos de idade façam uso de penicilina profilática. Pode-se observar que 43,5% da amostra do GE faziam uso de antibiótico. Mesmo assim muitos pacientes do GE ainda sofreram complicações da AF por motivo de infecções bacterianas. Sabe-se que a eficácia da penicilina é cada vez mais comprometida pelo surgimento de organismos resistentes (KNIGHT-MADDEN & SERJEANT, 2001).

O enxaguatório bucal foi relatado ser mais utilizado pelo GE, em 5 (7,4%) dos voluntários, do que no GC, por apenas 1 (0,7%) indivíduo, com diferença estatística entre os grupos ($p=0,015$). Na amostra foi encontrada baixa frequência de uso de colutórios, não se objetivando mensurar sua influência na prevenção ou desenvolvimento da cárie. Relato de pouca salivação foi observada com maior frequência no GE, com diferença estatística entre os grupos ($p<0,001$), esse fator pode prejudicar ou dificultar a defesa dos hospedeiros contribuindo no desenvolvimento da cárie dentária (THYLSTRUP & FEJERSKOV, 1994; ASSAF & PEREIRA, 2003; LINDHE, 2005), também reduz a remoção física natural de biofilme bacteriano. Corroborando com esta evidência, o índice de placa visível (IPV) também foi mais observado no GE, com diferença estatística entre os grupos ($p=0,038$). Outro estudo relatou que 58,10% dos pacientes com AF possuíam

biofilme bacteriano visível, mas não conseguiram ver relação com a experiência de cárie (SOARES et al., 2010).

Apesar da AF ser a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil (SIMÕES et al., 2010), pelo conhecimento dos autores, poucos estudos examinaram a saúde bucal das crianças com essa doença. O conhecimento das possíveis interações entre a doença cárie e a AF pode ajudar a melhorar a saúde sistêmica, aumentando a qualidade de vida nesses indivíduos. As diferentes metodologias utilizadas nas pesquisas com pacientes com AF tornam difíceis as comparações dos resultados. A coorte de AF existente no ambulatório de Hematologia Pediátrica HU-UFS apresenta distribuição heterogênea no que diz respeito às idades, tendo a mostra o mesmo padrão, por isso não se utilizou as idades-índices conforme preconiza a OMS em 1997 para estudo da cárie e utilizado no SB Brasil.

Fatores socioeconômicos tem demonstrado influência no risco a cárie (BORGES et al., 2012). Em uma pesquisa realizada em crianças com AF não se encontrou associação entre o grau de instrução dos pais e os índices de cárie, porém foi encontrada relação com o valor médio de ceod e a renda familiar ($p=0,008$) (LUNA et al., 2002). Um estudo evidenciou que afro-descendentes de baixa renda têm maior risco de desenvolver cáries e menor possibilidade de realizar tratamentos restauradores (LAURENCE et al., 2006). Estudos mostram que crianças com pais de baixa escolaridade apresentam mais experiência de cárie (PERES et al., 2003; BARTOLO et al., 2009). A pobreza e a falta de escolaridade dos pais, na amostra, podem ser consideradas cofatores na relação entre AF e saúde bucal. Neste estudo a escolaridade apresentada pela maioria (74,3%) dos pais das crianças com AF foi muito baixa. Além disso 45,7% indivíduos do GE estão nas piores classes econômicas (D e E), isto pode refletir no menor acesso destes indivíduos a realizar tratamento odontológico e uma maior negligência da saúde bucal.

Os pacientes com AF durante a infância usualmente recebem penicilina profilática, um estudo apontou que esta terapêutica pode diminuir a cárie enquanto o antibiótico é administrado (FUKUDA et al., 2005), observou-se, na amostra, que 43,5% do GE faziam uso de antibiótico, mas não pode-se mensurar o quanto o uso dos antibióticos puderam proteger esses indivíduos do desenvolvimento da cárie. O que pode ser observado é que na dentição decídua os indivíduos do GE

apresentaram menos dentes cariados do que o GC, porém sem diferença estatística entre os grupos.

Neste estudo, os pacientes do GE tiveram uma experiência de cárie semelhante aos do GC, o que é consistente com estudos anteriores que mostraram a falta de associação entre a AF e a cárie dentária (O'ROURKE & HAWLEY, 1998; LAURENCE et al., 2002; PASSOS et al., 2012; RALSTROM et al., 2014). Nos resultados dos índices de cárie valores médios de CPOD e CPOS mostraram uma atividade de cárie maior no GE, porém não houve diferença estatística significativa.

A OMS fixa metas para estimular países em desenvolvimento a adotarem medidas visando o aprimoramento de seus indicadores em saúde bucal (OMS, 2000). Para 2010, a meta nº1 da OMS era que 90,0% das crianças de 5 a 6 anos de idade estivessem livres de cáries. Na amostra estudada, entre 2 e 11 anos de idade, 41,4% dos pacientes com AF e 32,9% dos pacientes do GC não tinham experiência de cárie, valores ainda bem distantes da meta nº1 preconizada pela OMS para o ano 2010. Assim como neste estudo, outros trabalhos envolvendo crianças com AF não conseguiram atingir essa meta (SOARES et al., 2010; LUNA et al., 2012). Meta nº2 da OMS para 2010 era que as crianças aos 12 anos de idade tivesse o CPOD ≤ 1 , essa meta só tem possibilidade de ser alcançada pelos indivíduos do GC na dentição permanente, já que todos são menores de 11 anos de idade.

O valor médio do CPOD encontrado para o GE foi de 1,04, inferior ao relatado no SB Brasil (2010) para a região nordeste (2,63), Aracaju (1,13) e interior do nordeste (3,84). O valor de ceod encontrado para o grupo com AF foi de 2,34, valor superior ao encontrado pelo SB Brasil (2010) em Aracaju (2,23), inferior para a região nordeste (2,89) e interior da região nordeste (3,94). Segundo a escala de severidade da cárie dentária (OMS, 1999) o valor de CPOD em ambos os grupos pode ser classificado em indivíduos com muito baixa prevalência (CPOD de 0,0 a 1,1). Com relação ao valor de ceod os indivíduos do GE tem uma prevalência baixa (CPOD de 1,2 a 2,6) e do GC tem prevalência moderada (CPOD de 2,7 a 4,4).

Embora os dados não demostrem que a AF aumente a predisposição à cárie dentária o número médio de dentes e superfícies cariadas (C) permanentes foi estatisticamente significativo maior no GE em comparação ao GC ($p=0,028$ e $p=0,035$). Pode-se observar valores médios mais altos, para dentes e superfícies, perdidas (e/P) devido a cárie no GE e obturadas (o/O) no GC, em ambas dentições,

porém sem diferença estatística significativa. Levantando a hipótese de que os pacientes com AF tem menor possibilidade em realizar tratamento restauradores, devido a uma questão financeira (LAURENCE et al., 2006), como também a alta frequência de complicações e hospitalizações que estes pacientes sofrem durante a vida, em especial na infância (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005), tornando o tratamento da cárie dentária um problema secundário (JAVED et al., 2013).

Outro ponto importante a se discutir é a disponibilidade de cirurgiões-dentistas especializados para o atendimento de crianças com AF no Estado. Em Sergipe a população estimada é de 2.195.662 habitantes, desses 614.577 moram em Aracaju, o restante, 1.581,085 no interior do Estado (IBGE, 2013). Pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO) em 2013, existem 1727 cirurgiões-dentistas cadastrados em Sergipe, desses 1509 (87,4%) só em Aracaju, o restante, 218 está registrado no interior do Estado. Segundo a OMS a proporção ideal de cirurgião-dentista/habitantes deve ser de 1:1500, essa proporção fica muito aquém para o interior do Estado de Sergipe (1:7252). Esse dado fica ainda pior se formos observar a quantidade de especialistas em Odontopediatra e Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais (PNE), 39 e 5 respectivamente estão cadastrados no Estado, sendo que 35 odontopediatras e os 5 especialistas em PNE estão cadastrados em Aracaju. Pode-se observar que a maioria dos voluntários do GE, 71,4%, residem no interior do Estado de Sergipe que está em uma situação nada favorável para o atendimento odontológico especializado destes indivíduos com AF na fase infantil.

Autores mostram que, apesar da diminuição da prevalência e severidade da cárie em crianças e adolescentes brasileiros nas últimas décadas, as dificuldades no acesso aos recursos de prevenção e tratamento dentário às pessoas afetadas pela cárie ainda persistem (NARVAI et al., 2006; RIHS et al., 2008; REIS et al., 2009). Esta realidade ainda não pode ser avaliada na população com AF devido à falta de trabalhos anteriores na área, mas fica evidente, na amostra estudada, que por esses indivíduos estarem em condições socioeconômicas mais baixas, realizando tratamentos médicos complexos e a maioria residir no interior do Estado existe uma dificuldade de acesso e uma menor busca aos serviços odontológicos.

Independente da incerteza sobre o impacto de AF na saúde bucal destes indivíduos é essencial a prevenção da cárie dentária ainda na dentição decídua, já

que essa é fator predisponente para cárie na dentição permanente (BORGES et al., 2012). A manutenção da saúde bucal destes pacientes pretende-se evitar futuras infecções dentárias que poderiam precipitar uma crise vaso-oclusiva, acarretando em muitas complicações sistêmicas (REDDING-LALLINGER & KNOLL, 2006) e no complexo bucomaxilofacial (GUZELDEMIR et al., 2011), desenvolvendo osteomielite e até necrose pulpar asséptica (DEMIRBAŞ KAYA et al., 2004; COSTA et al., 2013). Os cuidados odontológicos para manter os indivíduos com AF livres de problemas que afetam a cavidade bucal também é importante por contribuir para a saúde geral.

O Brasil tem uma população com diferentes origens raciais e diversificados graus de miscigenação (PANTALEÃO et al., 1993). Os brasileiros formam uma das populações mais heterogêneas do mundo, fruto de cinco séculos de cruzamentos interétnicos dos povos de três continentes: os colonizadores europeus, escravos africanos e os índios autóctones (DURSO et al., 2014). Na população estudada 188 (89,5%) se auto-relataram de cor parda ou negra, apesar disso as frequências dos genótipos e alelos dos SNPs rs1143641, rs1143633, rs1143634 na amostra (n=210) não demonstraram concordância sistemática com população africana (YRI), nem com a população europeia (CEU). Os resultados apresentam frequências intermediárias de genótipos e alelos com valores entre as populações YRI e CEU, evidenciando um alto grau de miscigenação na população estudada apesar do relato de cor da pele.

Dos três polimorfismos estudados, o polimorfismo rs1143634 (+3954) é apontado como funcional, interferindo no fenótipo inflamatório. Estudos clínicos também têm demonstrado que o polimorfismo na região promotora *IL1B* +3954 C/T (rs1143634), foi associado com a modulação de transcrição do gene *IL* (BERGER et al., 2002). O alelo T do *IL1B*, do polimorfismo rs1143634, *in vitro*, foi associado com um aumento da produção de citocinas (POCIOT et al., 1992), ou seja trazendo um perfil pró-inflamatório. Este polimorfismo também foi associado também com um aumento da susceptibilidade a doenças inflamatórias como artrite reumatoide (YOU et al., 2007), degeneração do disco intervertebral (SOLOVIEVA et al., 2006), síndrome da anorexia-caquexia em pacientes com câncer gástrico avançado (ZHANG et al., 2007), incluindo a periodontite (MOREIRA et al., 2005; SCAPOLI et al., 2005; BASHOUR et al., 2013). Neste estudo, as frequências dos genótipos dos indivíduos com AF em sua maioria não apresentaram genótipos pró-inflamatórios

para o SNP rs1143634 nos três modelos genéticos avaliados (aditivo, recessivo e dominante). Desta forma, a influência dos genótipos pró-inflamatórios não foi avaliada, não permitindo avaliação do seu impacto, sendo esta avaliação somente possível com número amostral aumentado.

7 CONCLUSÃO

- Crianças com anemia falciforme demonstraram perfil socioeconômico menos favorecido em comparação a crianças saudáveis, este perfil é corroborado por dados relacionados à saúde bucal.
- A análise descritiva de doenças sistêmicas e complicações em pacientes com AF demonstram prejuízos à saúde geral desta população.
- A avaliação dos índices (ceod/CPOD e ceos/CPOS) demonstra que a experiência da doença cárie foi semelhante entre crianças com AF e saudáveis. Já na avaliação isolada dos componentes dos índices (c/C, e/P, o/O), o componente C (cariado), na dentição permanente, foi maior no GE: em dentes e superfícies demonstrando uma maior severidade e extensão das sequelas da cárie dentária.
- Com relação ao perfil genético a frequências dos genótipos e alelos indicam miscigenação étnica da população estudada entre as populações YRI e CEU.
- Os genótipos pró-inflamatórios do rs1143634 não apresentaram alta frequência no GE, desta forma não permitindo avaliação do seu impacto, sendo esta avaliação somente possível com número amostral aumentado.

REFERÊNCIAS

1. Adams DH, Nash GB. Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology. *Br J Anaesth.* 1996;77(1):17-31.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: ANVISA; 2001.
3. Aidar M, Line SR. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. *Braz Dent J.* 2007;18(2):148-52.
4. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood.* 2011;118(1):19-27.
5. Alaluusua S, Malmivirta R. Early plaque accumulation – a sign for caries risk in young children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994; 22(5):273-276.
6. Alexander N, Higgs D, Dover G, Serjeant GR. Are there clinical phenotypes of homozygous sickle cell disease? *Br J Haematol.* 2004;126(4):606-11.
7. American Academy Of Pediatric Dentistry [internet homepage]. Definition of Early Childhood Caries (ECC). 2003 [acesso em: 14 jul 2013]. Disponível em: http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/D_ECC.pdf
8. American Academy Of Pediatric Dentistry [internet homepage]. Dental Growth and Development. 2003b [acesso em: 09 out 2011]. Disponível em: http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/RS_DENTGrowthandDev.pdf
9. Antunes JLF, Peres MA, Mello TRC. Determinantes individuais e contextuais da necessidade de tratamento odontológico na dentição decídua no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2006;11(1):79-87.
10. Araujo ARD, Santos MTBR, Duarte DA. O impacto da doença cárie na qualidade de vida em crianças de 08 a 10 anos. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2009;54(1):1-5.
11. Araújo JG, Araújo-Melo CA, de Menezes-Neto OA, da Silveira DF, Correia JB, Cipolotti R. Risk factors for acute chest syndrome in patients from low socioeconomic background: a cohort study from Sergipe, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(7):484-6.
12. Asnani MR, Fraser R, Lewis NA, Reid ME. Depression and loneliness in Jamaicans with sickle cell disease. *BMC Psychiatry.* 2010;10:40.

13. Assaf AV, Pereira AC. Avaliação de risco em odontologia. In: Pereira AC, et al. Odontologia em Saúde Coletiva: planejando ações e promovendo saúde. Porto Alegre: Artmed; 2003.
14. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa [homepage na internet]. Critério de Classificação Econômica Brasil. 2014. [acesso em: 20 mar 2014]. Disponível em: <http://www.abep.org/new/codigosConduas.aspx>
15. Baldani MH, Narvai PC, Antunes JL. [Dental caries and socioeconomic conditions in the State of Paraná, Brazil, 1996]. Cad Saude Publica. 2002;18(3):755-63.
16. Bandeira FM, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. [Hemoglobin "S" positive newborn detected by cord blood and its characteristics]. J Pediatr (Rio J). 1999;75(3):167-71.
17. Bandeira FM, Santos MN, Bezerra MA, Gomes YM, Araujo AS, Braga MC, et al. [Family screening for HBB*S gene and detection of new cases of sickle cell trait in Northeastern Brazil]. Rev Saude Publica. 2008;42(2):234-41.
18. Bandeira IC, Rocha LB, Barbosa MC, Elias DB, Querioz JA, Freitas MV, et al. Chronic inflammatory state in sickle cell anemia patients is associated with HBB(*)S haplotype. Cytokine. 2014;65(2):217-21.
19. Barber MD, Powell JJ, Lynch SF, Fearon KC, Ross JA. A polymorphism of the interleukin-1 beta gene influences survival in pancreatic cancer. Br J Cancer. 2000;83(11):1443-7.
20. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings V, Zemel B. Body composition in children with sickle cell disease. Am J Clin Nutr. 2002;76:218-225.
21. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. Bioinformatics. 2005;21(2):263-5.
22. Bartolo DP, Miotto MHMB, Barcellos LA. Prevalência de cárie dentária em escolares de 12 anos de uma escola pública de Vitória-ES. Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde. 2009;11(3):25-30.
23. Bashour L, Khattab R, Harfoush E. The Role of Interleukin-1 Genotype in the Association between Coronary Heart Disease and Periodontitis in a Syrian Population. ISRN Dent. 2013;2013:1-9.

24. Batista A, Andrade TC. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. *Universitas: Ciências da Saúde*. 2008;3(1):83-99.
25. Belcher JD, Marker PH, Weber JP, Hebbel RP, Vercellotti GM. Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood*. 2000;96(7):2451-9.
26. Berger P, McConnell JP, Nunn M, Kornman KS, Sorrell J, Stephenson K, et al. C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations. *Cytokine*. 2002;17(4):171-4.
27. Berger P, McConnell JP, Nunn M, Kornman KS, Sorrell J, Stephenson K, Duff GW (2002) C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations. *Cytokine* 17:171–174
28. Bertolino A, Arciero G, Rubino V, Latorre V, De Candia M, Mazzola V, et al. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5-HTTLPR genotype and personality style. *Biol Psychiatry*. 2005;57(12):1517-25.
29. Borges HC, Garbín CA, Saliba O, Saliba NA, Moimaz SA. Socio-behavioral factors influence prevalence and severity of dental caries in children with primary dentition. *Braz Oral Res*. 2012;26(6):564-70.
30. Botelho DS, Vergne AA, Bittencourt S, Ribeiro EDP. Perfil sistêmico e conduta odontológica em pacientes com anemia falciforme. *Int J Dent, Recife* 2009;8(1):28-35.
31. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):233-238.
32. Brandão IMG, Arcieri RM, Sundfeld MLM, Moimaz SAS. Cárie precoce: influência de variáveis sócio-comportamentais e do *locus* de controle da saúde em um grupo de crianças de Araraquara, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2006;22(6):1247-1256.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Condições de Saúde Bucal da População Brasileira no Ano 2000: Manual de Calibração de Examinadores. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Manual da anemia falciforme para a população. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

35. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde; 2001b.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de saúde bucal na doença falciforme. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2003. Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2010. Resultados Principais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
39. Braveman P. Health disparities and health equity: concepts and measurement. *Annu Rev Public Health*. 2006;27:167-94.
40. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):203-206.
41. Carvalho WA, Lemônica L. Mecanismos Celulares E Moleculares Da Dor Inflamatória. Modulação Periférica E Avanços Terapêuticos. *Rev Bras Anesthesiol*. 1998;48(2):137-158.
42. Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias de Minas Gerais (CEHMOB – MG) [homepage na internet]. Doença Falciforme. Aconselhamento Genético. [acesso em: 28 jan 2014]. Disponível em: <http://www.cehmob.org.br/Forms/IerConteudo.aspx?ID=20&PERFIL=9>
43. Chang ZL. Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways. *Inflamm Res*. 2010;59(10):791-808.
44. Chiba-Falek O, Nussbaum RL. Effect of allelic variation at the NACP-Rep1 repeat upstream of the alpha-synuclein gene (SNCA) on transcription in a cell culture luciferase reporter system. *Hum Mol Genet*. 2001;10(26):3101-9.
45. Chies JA, Nardi NB. Sick cell disease: a chronic inflammatory condition. *Med Hypotheses*. 2001;57(1):46-50.
46. Conran N, Fattori A, Saad ST, Costa FF. Increased levels of soluble ICAM-1 in the plasma of sickle cell patients are reversed by hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2004;76(4):343-7.
47. Conselho Federal de Odontologia [homepage na internet]. Dados estatísticos. 2013. [acesso em: 10 mar 2014]. Disponível em: <http://cfo.org.br/servicos-e-consultas/dados-estatisticos/>

48. Conselho Nacional de Educação. Parecer nº 7, de 19 de abril de 2007. Fundamental de nove anos e à matrícula obrigatória de crianças de seis anos no Ensino Fundamental. [acesso em: 21 jul 2013]. Disponível em: http://portal.mec.gov.br/seb/arquivos/pdf/Ensfund/ensfund9_perfreq.pdf
49. Cortelli SC, Cortelli JR, Prado JS, Aquino DR, Jorge AOC. Fatores de risco a cárie e CPOD em crianças com idade escolar. *Cienc Odontol Bras*. 2004;7(2):75-82.
50. Costa CP, Thomaz EB, Souza SeF. Association between Sickel Cell Anemia and Pulp Necrosis. *J Endod*. 2013;39(2):177-81.
51. Costa SEM, Vasconcelos M, Abreu MH. [Impact of dental caries on quality of life among adults resident in greater Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2013b;18(7):1971-80.
52. Cox GM, Soni NN. Pathological effects of sickle cell anemia on the pulp. *ASDC J Dent Child*. 1984;51:128-32. In: Sams DR, Thornton JB, Amamoo PA. Managing the dental patient with sickle cell anemia: a review of the literature. *Pediatr Dent*. 1990;12(5):316-20.
53. Da Fonseca M, Oueis HS, Casamassimo PS. Sickel cell anemia: a review for the pediatric dentist. *Pediatr Dent*. 2007;29(2):159-69.
54. Da Silva Filho IL, Ribeiro GS, Moura PG, Vechi ML, Cavalcante AC, de Andrada-Serpa MJ. Sickel cell disease: acute clinical manifestations in early childhood and molecular characteristics in a group of children in Rio de Janeiro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(3):196-201.
55. Daltro G, Alencar DF, Sobrinho UB, Guedes A, Fortuna VA. Osteonecrose da cabeça femoral na anemia falciforme. *Gaz Méd Bahia*. 2010;80(3):29-32.
56. Demirbaş Kaya A, Aktener BO, Unsal C. Pulpal necrosis with sickle cell anaemia. *Int Endod J*. 2004;37(9):602-6.
57. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87(6):2095-147.
58. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011;41(5):1203-17.
59. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011b;117(14):3720-32.

60. Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Tauil PL, Magalhães I. [Prevalence of sickle cell trait and sickle cell anemia among newborns in the Federal District, Brazil, 2004 to 2006]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(1):188-94.
61. Dos Santos JP, Gomes Neto M. Sociodemographic aspects and quality of life of patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(4):242-5.
62. Durso DF, Bydlowski SP, Hutz MH, Suarez-Kurtz G, Magalhães TR, Pena SD. Association of genetic variants with self-assessed color categories in Brazilians. *PLoS One*. 2014;9(1):e83926.
63. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc*. 2000;131(7):887-99.
64. Feitosa S, Colares V. As repercussões da cárie precoce na infância na qualidade de vida de pré-escolares. *Rev Ibero-am Odontopediatr Odontol Bebê*. 2003;6(34):542-8.
65. Feitosa S, Colares V, Pinkham J. The psychosocial effects of severe caries in 4-year-old children in Recife, Pernambuco, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(5):1550-6.
66. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res*. 2004;38(3):182-91.
67. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):279-84.
68. Franco BM, Gonçalves JCH, Dos Santos CRR. Manifestações bucais da anemia falciforme e suas implicações no atendimento odontológico. *Arq Odontol*. 2007;43(3):92-96.
69. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest*. 2007;117(4):850-8.
70. Fukuda JT, Sonis AL, Platt OS, Kurth S. Acquisition of mutans streptococci and caries prevalence in pediatric sickle cell anemia patients receiving long-term antibiotic therapy. *Pediatr Dent*. 2005;27(3):186-90.
71. Gomes D, Da Ros MA. A etiologia da cárie no estilo de pensamento da ciência odontológica. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008;13(9):1081-1090.

72. Gomes JAM, Gomes SM, Conde M. Síndrome auto-inflamatórias. *Acta Reumatol Port.* 2010;35:146-154.
73. Gómez-Chiari M, Tusell Puigbert J, Ortega Aramburu J. [Sickle cell anemia: experience in a center]. *An Pediatr (Barc).* 2003;58(2):95-9.
74. Gonçalves MS, Queiroz IL, Cardoso SA, Zanetti A, Strapazoni AC, Adorno E, et al. Interleukin 8 as a vaso-occlusive marker in Brazilian patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(10):1309-13.
75. González Sanz AM, González Nieto BA, González Nieto E. [Dental health: relationship between dental caries and food consumption. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 4:64-71.
76. Graido-Gonzalez E, Doherty JC, Bergreen EW, Organ G, Telfer M, McMillen MA. Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood.* 1998;92(7):2551-5.
77. Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: Review of the literature. *Quintessence International.* 2010;41(6):517-525.
78. Guzeldemir E, Toygar HU, Boga C, Cilasun U. Dental and periodontal health status of subjects with sickle cell disease. *J Dental Sciences.* 2011;6:227-234.
79. Hamacher R, Diersch S, Scheibel M, Eckel F, Mayr M, Rad R, et al. Interleukin 1 beta gene promoter SNPs are associated with risk of pancreatic cancer. *Cytokine.* 2009;46(2):182-6.
80. HapMap [homepage na internet]. International HapMap Project. 2013. [acesso em: 18 dez 2013]. Disponível em: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>
81. Harada Y, Wang JT, Doppalapudi VA, Willis AA, Jasty M, Harris WH, et al. Differential effects of different forms of hydroxyapatite and hydroxyapatite/tricalcium phosphatate particulates on human monocyte/macrophages in vitro. *J Biomed Mater Res.* 1996;31(1):19-26.
82. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation.* 2004;11(2):129-51.
83. Hoffman RHS, Sousa MLR, Cypriano S. Prevalência de defeitos de esmalte e sua relação com cárie dentária nas dentições decídua e permanente, Indaiatuba, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2007;23(2):435-444.

84. Hoppe CC. Inflammatory mediators of endothelial injury in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(2):265-86.
85. Hu ZZ, Narayanaswamy M, Ravikumar KE, Vijay-Shanker K, Wu CH. Literature mining and database annotation of protein phosphorylation using a rule-based system. *Bioinformatics.* 2005;21(11):2759-65.
86. Hugo FN, Hilgert JB, de Sousa MD, Cury JA. Depressive symptoms and untreated dental caries in older independently living South Brazilians. *Caries Res.* 2012;46(4):376-84.
87. Ilozue C, Cipolotti R, Melo CA, Gurgel RQ, Cuevas LE. Estimating the post-neonatal prevalence of sickle cell disease in a Brazilian population. *Trop Med Int Health.* 2010;15(10):1125-31.
88. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Cidade de Aracaju. 2011 [acesso em: 17 out 2011]. Disponível em: http://www.suapesquisa.com/cidadesbrasileiras/cidade_aracaju.htm
89. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Estado@ Sergipe. 2013. [internet] [acesso em: 10 mar 2014]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=se>
90. Javed F, Correa FO, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Orofacial manifestations in patients with sickle cell disease. *Am J Med Sci.* 2013;345(3):234-7.
91. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21(1):37-47.
92. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol.* 2009;84(9):618-25.
93. Kaul DK, Hebbel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest.* 2000;106(3):411-20.
94. Keyes PH. The infectious and transmissible nature of experimental dental caries: findings and implications. *Archives of Oral Biology* 1960;1(4):304-320. In: Bowen WH. Dental Caries. *Archives of disease in childhood* 1972;47:849-53.

95. Knight-Madden J, Serjeant GR. Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973-1997. *J Pediatr*. 2001;138(1):65-70.
96. Lanaro C, Franco-Penteado CF, Albuquerque DM, Saad ST, Conran N, Costa FF. Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy. *J Leukoc Biol*. 2009;85(2):235-42.
97. Laurence B, Reid BC, Katz RV. Sickle cell anemia and dental caries: a literature review and pilot study. *Spec Care Dentist*. 2002;22(2):70-4.
98. Laurence B, George D, Woods D, Shosanya A, Katz RV, Lanzkron S, et al. The association between sickle cell disease and dental caries in African Americans. *Spec Care Dentist*. 2006;26(3):95-100.
99. Lima JE. O. Cárie dentária: um novo conceito. *R. Dental Press Ortodon Ortop Facial*. Maringá. 2007;12(6):119-130.
100. Lindhe, J. Tratado de periodontologia clínica e implatologia oral. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
101. Liu X, Wang Y, Rekaya R, Sriram TN. Sample size determination for classifiers based on single-nucleotide polymorphisms. *Biostatistics*. 2012;13(2):217-27.
102. Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Ver Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):247-258.
103. Locker D. Deprivation and oral health: a review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000;28(3):161-9.
104. Loureiro MM, Rozenfeld S. [Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2005;39(6):943-9.
105. Lum AF, Wun T, Staunton D, Simon SI. Inflammatory potential of neutrophils detected in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2004;76(2):126-33.
106. Luna AC, Rodrigues MJ, Menezes VA, Marques KM, Santos FA. Caries prevalence and socioeconomic factors in children with sickle cell anemia. *Braz Oral Res*. 2012;26(1):43-9.
107. Makis AC, Hatzimichael EC, Bourantas KL. The role of cytokines in sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2000;79(8):407-13.

108. Manfredini V, Castro S, Wagner S, Benfato MS. A fisiopatologia da anemia falciforme. *Infarma*. 2007;19(1):3-6.
109. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(6):518-22.
110. Masumo R, Bårdsen A, Astrøm AN. Developmental defects of enamel in primary teeth and association with early life course events: a study of 6-36 month old children in Manyara, Tanzania. *BMC Oral Health*. 2013;13:21.
111. McIntyre TM, Prescott SM, Weyrich AS, Zimmerman GA. Cell-cell interactions: leukocyte-endothelial interactions. *Curr Opin Hematol*. 2003;10(2):150-8.
112. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771-6.
113. Mello SM, Paulo C, Araujo R, Alves C. Oral considerations in the management of sickle cell disease: a case report. *Oral Health Dent Manag*. 2012;11(3):125-8.
114. Mendes PH, Fonseca NG, Martelli DR, Bonan PR, de Almeida LK, de Melo LA, et al. Orofacial manifestations in patients with sickle cell anemia. *Quintessence Int*. 2011;42(8):701-9.
115. Menezes AS, Len CA, Hilário MO, Terreri MT, Braga JA. Quality of life in patients with sickle cell disease. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):24-9.
116. Montero J, Albaladejo A, Zalba JI. Influence of the usual motivation for dental attendance on dental status and oral health-related quality of life. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;(in press).
117. Moreira PR, de Sá AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, et al. A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontal Res*. 2005;40(4):306-11.
118. Msefer S. Importance of Early Diagnosis of Early Childhood Caries. *Journal de l'Ordre des dentistes du Québec – JODQ*. 2006:6-8.
119. Narvai PC. Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2000;5(2):381-392.

120. Narvai PC, Frazão P, Roncalli AG, Antunes JLF. Cárie dentária no Brasil: declínio, polarização, iniquidade e exclusão social. *Rev Panm Salud Publica*. 2006;16(6):385-393.
121. Nascimento Filho E, Mayer MPA, Pontes PAL, Pignatari ACC, Weckx LLM. A respiração bucal é fator de risco para cárie e gengivite? *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2003;26(6):243-249.
122. Naufel CCS, Braga JAP, Cançado RD, Langhi Jr DM, Bordin JO. Reação transfusional hiper-hemolítica em pacientes portadores de anemia falciforme: Relato de dois casos. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002;24(4): 292-299.
123. Newbrun E. *Cariology*. 2th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983. In: Lima JEO. Cárie dentária: um novo conceito. *R. Dental Press OrtodonOrtop Facial* 2007;12(6):119-130.
124. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94.
125. Okafor LA, Nonnoo DC, Ojehanon PI, Aikhionbare O. Oral and dental complications of sickle cell disease in Nigerians. *Angiology*. 1986;37(9):672-5.
126. Okin D, Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol*. 2012;22(17):R733-40.
127. Okpala I. Leukocyte adhesion and the pathophysiology of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol*. 2006;13(1):40-4.
128. Oliveira CMB, TSA RKS, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e Dor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(2):255-265.
129. Organização Mundial da Saúde. Levantamento Epidemiológico Básico de Saúde Bucal. Manual de Instruções. 4. ed. São Paulo: Editora Santos; 1999.
130. Organização Mundial da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) - Brasil. 2000 [acesso em: 10 mar 2014]. Disponível em: http://www.uff.br/farmacobasica-mfl/sites/default/files/saude_bucal.pdf
131. O'Rourke CA, Hawley GM. Sickle cell disorder and orofacial pain in Jamaican patients. *Br Dent J*. 1998;185(2):90-2.
132. Pantaleão SM, Medeiros JG, Numesmaia HG, Vieira J. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa – PB. *Revista Brasileira de Patologia Clínica*. 1993;29:8-13.

133. Passos CP, Santos PR, Aguiar MC, Cangussu MC, Toralles MB, da Silva MC, et al. Sick cell disease does not predispose to caries or periodontal disease. *Spec Care Dentist*. 2012;32(2):55-60.
134. Pathare A, Al Kindi S, Alnaqdy AA, Daar S, Knox-Macaulay H, Dennison D. Cytokine profile of sickle cell disease in Oman. *Am J Hematol*. 2004;77(4):323-8.
135. Perala DG, Chapman RH, Gelfand JA, Callahan MV, Adams DF, Lie T. Relative production of IL-1 beta and TNF alpha by mononuclear cells after exposure to dental implants. *J Periodontol*. 1992;63(5):426-30.
136. Pereira AC, et al. *Odontologia em saúde coletiva: planejando ações e promovendo saúde*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
137. Pereira SA, Brener S, Cardoso CS, Proietti AB. Sick Cell Disease: quality of life in patients with hemoglobin SS and SC disorders. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):325-31.
138. Peres MA, Latorre MRDO, Sheiham A, Peres KG, Barros FC Hernandez PG. Determinantes sociais e biológicos da cárie dentária em crianças de 6 anos de idade: um estudo transversal aninhado numa coorte de nascidos vivos no Sul do Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2003;6(4):293-306.
139. Peretz B, Ram D, Azo E, Efrat Y. Preschool caries as an indicator of future caries: a longitudinal study. *Pediatr Dent*. 2003;25(2):114-8.
140. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31 Suppl 1:3-23.
141. Pinto VG. *Saúde bucal coletiva*. 4 ed. São Paulo: Santos; 2000.
142. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-44.
143. Pociot F, Mølviig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(6):396-402.
144. Proença-Ferreira R, Brugnerotto AF, Garrido VT, Dominical VM, Vital DM, Ribeiro MEF, et al. Endothelial activation by platelets from sickle cell anemia patients. *PLoS One*. 2014;9(2):e89012.

- 145.Qari MH, Dier U, Mousa SA. Biomarkers of inflammation, growth factor, and coagulation activation in patients with sickle cell disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(2):195-200.
- 146.Ralstrom E, da Fonseca MA, Rhodes M, Amini H. The Impact of Sickle Cell Disease on Oral Health-related Quality of Life. *Pediatr Dent.* 2014;36(1):24-8.
- 147.Ramakrishna Y. Dental considerations in the management of children suffering from sickle cell disease: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007;25(3):140-3.
- 148.Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease--pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2006;36(10):346-76.
- 149.Rees DC, Gibson JS. Biomarkers in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2012;156(4):433-45.
- 150.Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31.
- 151.Reis SCGB, Freire MCM, Higino MASP, Batista SMO, Rezende KLV, Queiroz MG. Declínio de cárie em escolares de 12 anos da rede pública de Goiânia, Goiás, Brasil, no período de 1988 a 2003. *Rev Bras Epidemiol.* 2009;12(1):92-98.
- 152.Rihs LB, Silva RP, Cortellazzi KL, Sousa MLR. Declínio da cárie dentária em escolares do município de Rio das Pedras, SP, Brasil. *Rev Fac Odontol Porto Alegre.* 2008;49(1):16-20.
- 153.Robbins SS, Cotran RS. *Pathologic basis of diseases.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005.
- 154.Saito N, Nadgir RN, Flower EN, Sakai O. Clinical and radiologic manifestations of sickle cell disease in the head and neck. *Radiographics.* 2010;30(4):1021-34.
- 155.Santos MGC, Santos RC. Fluoretação das Águas de Abastecimento. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde.* 2011;15(1):75-80.
- 156.Santos MM, Marques RA, Ditterrich RG, Wambier DS, Lopes CML, Baldani MH. Cárie dentária e defeitos não fluoróticos de esmalte. *Rev Odontol da UNESP.* 2010;39(5):277-283.

157. Scapoli C, Trombelli L, Mamolini E, Collins A. Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis. *Genes Immun.* 2005;6(1):44-52.
158. Sebastiani P, Solovieff N, Hartley SW, Milton JN, Riva A, Dworkis DA, et al. Genetic modifiers of the severity of sickle cell anemia identified through a genome-wide association study. *Am J Hematol.* 2010;85(1):29-35.
159. Segel GB, Halterman MW, Lichtman MA. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol.* 2011;89(3):359-72.
160. Serjeant GR. The emerging understanding of sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2001;112(1):3-18.
161. Sheiham A, Steele JG, Marcenes W, Tsakos G, Finch S, Walls AW. Prevalence of impacts of dental and oral disorders and their effects on eating among older people; a national survey in Great Britain. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001;29(3):195-203.
162. Silva WOS, Lastra A, de Oliveira SF, Klautau-Guimarães N, Grisolia CK. [Evaluation of coverage by a neonatal screening program for hemoglobinopathies in the Recôncavo region of Bahia, Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2006;22(12):2561-6.
163. Simões BP, Pieroni F, Barros GMN, Machado CL, Cançado RD, Salvino MA, et al. Consenso Brasileiro em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas: Comitê de Hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(1):46-53.
164. Singh J, Singh N, Kumar A, Kedia NB, Agarwal A. Dental and periodontal health status of Beta thalassemia major and sickle cell anemic patients: a comparative study. *J Int Oral Health.* 2013;5(5):53-8.
165. Smith DE, Renshaw BR, Ketchum RR, Kubin M, Garka KE, Sims JE. Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J Biol Chem.* 2000;275(2):1169-75.
166. Snead ML, Zhu DH, Lei Y, Luo W, Bringas PO, Sucov HM, et al. A simplified genetic design for mammalian enamel. *Biomaterials.* 2011;32(12):3151-7.
167. Soares FF, Rossi TRA, Brito MGS, Vianna MIP, Cangussu MCT. Condições de saúde bucal e fatores sociodemográficos de crianças de 6 a 96 meses


- com doença falciforme no Estado da Bahia. Rev Odontol UNESP, Araraquara. 2010;39(2):115-121.
168. Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, Raininko R, Luoma K, Ala-Kokko L, et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. Eur Spine J. 2006;15(5):613-9.
 169. Souza KCM, Araújo PIC, Souza-Júnior PRB, Lacerda EMA. Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. Rev Nutr Campinas, 2011;24(6):853-862.
 170. Souza PHG, Oliveira RSMF, Rocha JM, Gravina MA, Vitral RWF. Alterações esqueléticas craniofaciais em portadores de anemia falciforme na cidade de Juiz de Fora. Hu Revista, Juiz de Fora. 2008;34(2):85-91.
 171. Steinberg MH. Sick cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. Scientific World Journal. 2008;8:1295-324.
 172. Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. Scientific World Journal. 2009;9:46-67.
 173. Stuart MJ, Nagel RL. Sick cell disease. Lancet. 2004;364(9442):1343-60.
 174. Suzuki T, Chow CW, Downey GP. Role of innate immune cells and their products in lung immunopathology. Int J Biochem Cell Biol. 2008;40(6-7):1348-61.
 175. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. Lancet Neurol. 2006;5(6):501-12.
 176. Tagelsir A, Khogli AE, Nurelhuda NM. Oral health of visually impaired schoolchildren in Khartoum State, Sudan. BMC Oral Health. 2013;13:33.
 177. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. Annu Rev Immunol. 2003;21:335-76.
 178. Teitler J. Father involvement, child health and maternal health behavior. J Children and Youth Services Review. 2001;23:403-425.
 179. Thylstrup A, Fejerskov O. Cariologia clínica. São Paulo: Santos, 2001.
 180. Travassos C, Martins M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. Cad Saude Publica. 2004;20 Suppl 2:S190-8.

- 181.Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2006;11(4):975-986.
- 182.Trevilatto PC, Line SR. Use of buccal epithelial cells for PCR amplification of large DNA fragments. *J Forensic Odontostomatol*. 2000;18(1):6-9.
- 183.Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB, de Souza AP, Line SR. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol*. 2003;30(5):438-42.
- 184.Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, Collier BS, Frenette PS. Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(5):3047-51.
- 185.Vargas AE. Expressão gênica e perfil imunogenético de pacientes com anemia falciforme. Porto Alegre. Tese [Doutorado em Genética e Biologia Molecular] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul;2009.
- 186.Vekilov PG. Sickle-cell haemoglobin polymerization: is it the primary pathogenic event of sickle-cell anaemia? *Br J Haematol*. 2007;139(2):173-84.
- 187.Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304-51.
- 188.Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1997;89(5):1787-92.
- 189.Vilela RQ, Cavalcante JC, Cavalcante BF, Araújo DL, Lôbo MEM, Nunes FA. Quality of life of individuals with sickle cell disease followed at referral centers in Alagoas, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):442-6.
- 190.Weatherall D, Hofman K, Rodgers G, Ruffin J, Hrynkow S. A case for developing North-South partnerships for research in sickle cell disease. *Blood*. 2005;105(3):921-3.
- 191.World Health Organization. The World Oral Health Report 2003. Continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Geneva: WHO; 2003.

192. World Health Organization. WHO Anthro [computer program]. Version 3.2.2. Geneva: WHO; 2006. World Health Organization (WHO). WHO Anthro Plus [computer program]. Version 1.4.0. Geneva: WHO; 2006.
193. World Health Organization. Management of haemoglobin disorders: report of a joint WHO-TIF meeting. Geneva: WHO Document Production Services; 2007.
194. You CG, Yin YS, Xie XD, Ju J, Wang ZP, Chen YR. Sex influences on the penetrance of IL-1beta and IL-1RN genotypes for rheumatoid arthritis in the Chinese population. *J Int Med Res.* 2007;35(3):323-8.
195. Zago MA, Pinto ACS, Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(3):207-214.
196. Zago MA. Anemia falciforme e doenças falciformes. In Brasil. Ministério da Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. p. 14-29.
197. Zhang D, Zheng H, Zhou Y, Tang X, Yu B, Li J. Association of IL-1beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:45.


APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
	
Esclarecimentos:	Consentimento Livre e Esclarecido:
<p>Este é um convite para participar do projeto de pesquisa intitulado "Associação entre anemia falciforme e alterações bucais em uma coorte de Sergipe - região nordeste do Brasil" (CAAE: 0365.0.107.000-11), realizado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (UFS).</p> <p>A participação é voluntária, ou seja, o participante pode desistir a qualquer momento retirando seu consentimento sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade. Se durante a leitura deste documento houver alguma dúvida, o voluntário pode perguntar aos pesquisadores para compreender perfeitamente do que se trata.</p> <p>Este projeto é desenvolvido por pesquisadores empenhados para compreender as alterações bucais em pessoas com anemia falciforme. Assim, os exames serão realizados com toda técnica, segurança e higiene conforme normas da Organização Mundial da Saúde e do Ministério da Saúde.</p> <p>Nessa investigação científica serão examinados o aparelho estomatognático (dentes, gengivas, língua, etc.) e suas estruturas anexas bem como radiografias, sendo o voluntário submetido à coleta de saliva e/ou células da mucosa oral para análise de polimorfismos genéticos. Para tanto, a amostra será coletada no dia dos exames clínicos, não trazendo custos financeiros aos participantes durante a pesquisa.</p> <p>Todas as informações obtidas serão sigilosas e os nomes não serão identificados em nenhum momento, sendo as informações/amostras guardadas em local seguro e somente divulgadas preservando o anonimato dos voluntários. Os riscos relativos à participação nesta pesquisa serão mínimos e os benefícios aos participantes serão indiretos. Entretanto, os resultados serão importantes para prevenir doenças bucais e melhorar a saúde da população, sobretudo, dos portadores de anemia falciforme.</p> <p>Caso seja detectado algum problema de saúde bucal que exija atendimento odontológico, os participantes serão encaminhados à Clínica Odontológica da UFS, sendo o atendimento gratuito disponibilizado respeitando-se às demandas dos serviços.</p> <p>O voluntário ficará com uma cópia deste Termo, e as dúvidas a respeito desta pesquisa poderão ser esclarecidas diretamente por Gabriela Mancia de Gutierrez, CRO-SE: 1972, no endereço Núcleo de Pós-Graduação em Medicina. Did. V. Rua Cláudio Batista, S/Nº, Bairro Sanatório, Aracaju/SE ou pelo telefone (79) 99055682. As dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe no endereço Rua Cláudio Batista, S/Nº, Bairro Sanatório, Aracaju/SE.</p>	<p>Eu, _____ _____, natural de _____ R.G.: _____, estado civil _____ morador à rua _____ cidade (UF) _____ li e compreendi todas as informações transmitidas sobre a minha participação neste projeto de pesquisa e autorizo a realização dos exames clínicos, fotografias e a coleta de dados radiográficos e amostras biológicas, bem como a utilização de meus dados atuais e progressos a qualquer tempo durante a pesquisa. Também tive a oportunidade de discutir e perguntar, sendo todas as dúvidas esclarecidas satisfatoriamente. Concordo voluntariamente com a minha participação neste estudo e recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento informado. A concordância em participar da pesquisa não retira nenhum dos meus direitos legais, no caso de negligência ou má prática de qualquer pessoa ou instituição envolvida.</p> <p>Data: ____/____/____</p> <p>_____ Assinatura ou impressão dactiloscópica</p> <p>Consentimento Livre e Esclarecido: para pais e responsáveis</p> <p>Declaro que fui informado(a) e esclarecido(a) sobre os objetivos deste estudo, como ele será realizado, os riscos e benefícios envolvidos e autorizo a realização do exame em _____.</p> <p>Data: ____/____/____</p> <p>_____ Assinatura ou impressão dactiloscópica do representante legal do paciente menor de idade</p> <p>Testemunha: _____ Testemunha: _____</p> <p>Após a autorização para a realização desta pesquisa junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), o pesquisador abaixo nominado vem, por meio deste termo, assumir o compromisso de que a identidade das pessoas envolvidas seja mantida em absoluto sigilo e anonimato. Além disso, vem garantir que todos os dados/amostras coletados serão utilizados estritamente para a realização do projeto de pesquisa e elaboração de publicações científicas, mantendo-se confidenciais.</p>
<p>_____ Pesquisador responsável</p>	
<p>Universidade Federal de Sergipe Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Associação entre anemia falciforme e alterações bucais em uma coorte de Sergipe - região nordeste do Brasil</p>	

APÊNDICE B

QUESTIONÁRIO

	Universidade Federal de Sergipe Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: 0.8em;">Registro</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: 0.8em;">Etiqueta</div>			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 0 auto; width: 80%;"> ORIENTAÇÃO PARA PREENCHIMENTO: <p>Essa é uma pesquisa científica. Sua participação é muito importante porque o resultado desse estudo será essencial para prevenir doenças na boca e melhorar a saúde da população, sobretudo, das pessoas com anemia falciforme. Assim, por favor ouça atentamente e responda às questões conforme a sua situação de saúde.</p> </div>						
<p>Ⓢ Ⓝ Parentes próximos (por exemplo, pai, mãe e/ou irmãos) são portadores de anemia falciforme.</p>						
<p>Nome: _____ Telefone: () _____</p> <p><small>*As informações serão mantidas em absoluto sigilo, sendo utilizadas apenas pelos pesquisadores.</small></p> <p>Idade: _____ anos Cor: () ¹Branca () ²Não-Branca <small>Cor relatada pelo paciente ou responsável.</small></p> <p>Grau de instrução: () ¹Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau () ²Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau () ³Fundamental completo/ 1º. Grau completo () ⁴Médio completo/ 2º. Grau completo () ⁵Superior completo</p> <p>Estado civil: () ¹Casado () ²Divorciado () ³Solteiro () ⁴Viúvo</p> <p>Sexo: () ¹Masculino () ²Feminino</p> <p>Profissão: () ¹Estudante () ²Desempregado () ⁴Outros (especificar): _____ <small>*Digitar a profissão por extenso no banco de dados.</small></p> <p>Renda familiar (especifique a quantidade dos itens abaixo):</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Televisão em cores: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Rádio: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Banheiro: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Automóvel (carro): () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Empregada mensalista: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Máquina de lavar: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Videocassete e/ou DVD: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Geladeira: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Freezer: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> </td> </tr> </table> <p>Instrução do chefe da família: () Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau () Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau () Fundamental completo/ 1º. Grau completo () Médio completo/ 2º. Grau completo () Superior completo</p> <p style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Calcular todos os itens, incluindo instrução do chefe de família.</p> <p style="text-align: right; padding-right: 50px;"> Pontos: _____ Classe: _____ Código: _____ </p>					<p>Televisão em cores: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Rádio: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Banheiro: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Automóvel (carro): () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p>	<p>Empregada mensalista: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Máquina de lavar: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Videocassete e/ou DVD: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Geladeira: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Freezer: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p>
<p>Televisão em cores: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Rádio: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Banheiro: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Automóvel (carro): () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p>	<p>Empregada mensalista: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Máquina de lavar: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Videocassete e/ou DVD: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Geladeira: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p> <p>Freezer: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou +</p>					
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 0 auto; width: 80%;"> Se o paciente estiver com os exames, anotar dados. </div>						
Hemoglobina: (_____)	Leucócitos: (_____)	Plaquetas: (_____)	Ht: (_____)	VCM: (_____)		
HCM: (_____)	CHCM: (_____)	RDW: (_____)	Segment./Neut.: (_____)	Basófilos: (_____)		
Eosinófilos: (_____)	Monócitos: (_____)	Linfócitos: (_____)	Reticulócitos (%): (_____)	F: (_____)		
SPO2: (_____)	TGO: (_____)	TGP: (_____)	Ferro: (_____)	Ferritina: (_____)		
	A1: (_____)	A2: (_____)	S: (_____)			

Instrumento de coleta
Associação entre anemia falciforme e alterações bucais em uma coorte de Sergipe - região nordeste do Brasil

1

(S) (N) **Anemia falciforme (HbSS)**

- (S) (N) Hemorragia
(S) (N) Febre reumática
(S) (N) Epilepsia
(S) (N) Hipertensão
(S) (N) Hipotireoidismo
(S) (N) Leucemia
(S) (N) Doenças do sistema nervoso (neuropatias)
(S) (N) Doenças respiratórias
(S) (N) Desmaios
(S) (N) Doenças renais
(S) (N) Diabetes | Especificar tipo: _____
(S) (N) HIV
(S) (N) Síndromes | Especificar: _____
(S) (N) Hepatite | Especificar tipo: _____

MULHERES:

- (S) (N) Gravidez
(S) (N) Uso de contraceptivo oral
(S) (N) Osteoporose

MEDICAMENTOS (últimos 3 meses):

- (S) (N) Antibióticos (penicilina)
Especificar: _____
Quantidade: _____
Tempo: _____ semanas
- (S) (N) Hidroxiuréia
Quantidade: _____
Tempo: _____ semanas
- (S) (N) Antiinflamatórios
Especificar: _____
Quantidade: _____
Tempo: _____ semanas
- (S) (N) Corticóides
Especificar: _____
Quantidade: _____
Tempo: _____ semanas
- (S) (N) Antidepressivos
Especificar: _____
Quantidade: _____
Tempo: _____ semanas
- (S) (N) Ácido fólico
Quantidade: _____
Tempo: _____ semanas

Outras informações relevantes:

DADOS PSICOLÓGICOS (auto-relatado pelo paciente):

Ansiedade: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Depressão: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Estresse: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- (S) (N) Necrose asséptica de fêmur
(S) (N) Osteomielite
(S) (N) Úlceras de membros inferiores
(S) (N) Priapismo
(S) (N) Acidente vascular cerebral (AVC)
(S) (N) Cálculo de vias biliares
(S) (N) Trombose venosa
(S) (N) Doenças no coração (cardiopatias)
(S) (N) Esplenectomia (remoção do baço)
(S) (N) Colectomia (remoção da vesícula biliar)
(S) (N) Asma
(S) (N) Tuberculose
(S) (N) Dor crônica (duração superior a 24h)

Crises dolorosas no último ano: ____
Internações no último ano: ____
Transfusões no último ano: ____
Pneumonias ou STA no último ano: ____

HISTÓRIA SOCIAL:

- (S) (N) Álcool
Tipo de bebida: _____
Consumo/semana: _____
Tempo de consumo: ____ meses
(S) (N) Abandonou o consumo: ____ meses
- (S) (N) Tabaco
Tipo: _____
Consumo/semana: _____
Tempo de consumo: ____ meses
(S) (N) Abandonou o consumo: ____ meses

DIETA:

Peso: ____ kg Altura: ____ cm
Data do exame: ____/____/20____ IMC: ____ kg/m²
Data de nascimento: ____/____/____ Percentil: ____
Código: ____ Diagnóstico: _____

Frequência diária de ingestão de carboidratos fermentáveis (dia anterior):
____ unidade(s)

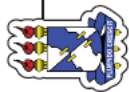
Carboidratos fermentáveis: pão, biscoito, arroz, macarrão, farinha, bolo, refrigerante, doce, dentre outros.

DADOS ODONTOLÓGICOS:

Última visita ao dentista: ____ meses
Nº de escovações dos dentes/dia: ____
(S) (N) Escova antes de dormir

Utiliza:

- (S) (N) Creme dental com flúor
(S) (N) Fio dental
(S) (N) Enxaguante bucal
(S) (N) Aparelho odontológico
(S) (N) Flúor tópico periodicamente (aplicado por profissional)
- (S) (N) Pouca salivação (boca seca)
(S) (N) Ardência na boca
(S) (N) Dor orofacial
(S) (N) Neuropatia do nervo mentoniano (perda de sensação) nos últimos 12 meses
Especificar: ()¹ Unilateral ()² Bilateral



() 1ª Dentição decídua () 2ª Dentição Mista () 3ª Dentição Permanente

Placa visível: (S) (N) Laterícia: (S) (N) Encaminhamento: (S) (N) Fotografia: (S) (N)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
			55	54	53	52	51	61	62	63	64	65			
V															V
P															P
M															M
D															D
O/I															O/I
V															V
L															L
M															M
D															D
O/I															O/I
			85	84	83	82	81	71	72	73	74	75			
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

O: dente presente / X: dente ausente

CPO-S: (S) (N) Palidez da mucosa bucal (S) (N) Opacidades intrínsecas dentárias

CPO-D: (S) (N) Atrazo na erupção dentária

ceo-s: (S) (N) Atrazo na erupção dentária

ceo-d: (S) (N) Atrazo na erupção dentária

Cirurgião-dentista (a):

- ① Fabrício ② Gabriela ③ Virgínia

Anotador (a):

- ① Bruno D. ② Rivanele ③ Tássia
④ Érika ⑤ Mariana ⑥

Códigos

Dent. temporária	Dent. permanente
A	0
B	1
C	2
D	3
E	4
F	5
G	6
-	7
T	8
-	9

0 Sadio
1 Cariado
2 Restaurado, com cárie
3 Restaurado, sem cárie
4 Extraído, como resultado de cárie
5 Extraído, por qualquer outra razão
6 Selante fissura
7 Elemento de ponte, coroa especial ou veneer/implante
8 Dente não erupcionado (coroa/raiz não exposta)
T Trauma (fratura)
- Não informado

World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 4 ed. Geneva: WHO/IEO; 1997.

ANEXO A

TABELA DE CÓDIGOS PARA A CONDIÇÃO DE CÁRIE DENTÁRIA (OMS, 1997).

Código		Condição
Dentes Decíduos	Dentes Permanentes	
Coroa	Coroa	
A	0	Hígido
B	1	Cariado
C	2	Restaurado com cárie
D	3	Restaurado sem cárie
E	4	Perdido por cárie
-	5	Perdido por outras razões
F	6	Selante
G	7	Apoio de ponte, coroa ou faceta/implante
-	8	Dente não erupcionado (coroa)/ raiz não exposta
T	T	Trauma (fratura)
-	9	Sem registro

Onde:

0 (A) - Coroa Hígida – Quando não houver evidência de cárie.

1 (B) - Coroa Cariada – Considerando-se sulcos, fissuras, superfície com cavidade evidente.

2 (C) - Coroa Restaurada, mas Cariada – Quando houver uma ou mais restaurações e ao mesmo tempo uma ou mais áreas estão cariadas.

3 (D) - Coroa Restaurada e Sem Cárie – Quando houver uma ou mais restaurações definitivas e inexistir cárie primária ou recorrente.

4 (E) - Dente Perdido Devido à Cárie – Quando um dente permanente ou decíduo tiver sido extraído por causa de cárie.

5 (F) - Dente Perdido por Outra Razão – Quando a ausência for por razões ortodônticas, periodontais, traumáticas ou congênitas.

6 (G) – Selante – Quando houver um selante de fissura ou a fissura oclusal foi alargada para receber um compósito.

7 (H) - Apoio de Ponte ou Coroa - Indica um dente que é parte de uma prótese fixa, ou coroas instaladas por outras razões que não a cárie ou dentes com facetas estéticas.

8 (K) - Coroa Não Erupcionada – Quando o dente permanente ou decíduo ainda não foi erupcionado, atendendo à cronologia da erupção. Não inclui dentes perdidos por problemas congênitos, trauma etc..

T (T) - Trauma (Fratura) – Quando parte da superfície coronária foi perdida em consequência de trauma e não há evidência de cárie.

9 (L) - Dente Excluído – Será aplicado a qualquer dente permanente que não possa ser examinado.

ANEXO B

CRITÉRIOS DE ATRASO DE ERUPÇÃO DENTÁRIA - LOGAN & KRONFELD,
1993, ADAPTADA PELA AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY EM
2003.

Dentição Decídua		
Erupção	Maxila	Mandíbula
Incisivo central	6-10 meses	5-8 meses
Incisivo lateral	8-12 meses	7-10 meses
Caninos	16-20 meses	16-20 meses
Primeiros molares	11-18 meses	11-18 meses
Segundos molares	20-30 meses	20-30 meses
Dentição Permanente		
Erupção	Maxila	Mandíbula
Incisivo central	7-8 anos	6-7 anos
Incisivo lateral	8-9 anos	7-8 anos
Caninos	11-12 anos	9-11 anos
Primeiros pré-molares	10-11 anos	10-12 anos
Segundos pré-molares	10-12 anos	11-13 anos
Primeiros molares	5,5-7 anos	5,5-7 anos
Segundos molares	12-14 anos	12-14 anos
Terceiros molares	17-30 anos	17-30 anos

ANEXO C
CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL (ABEP, 2012).

Classes	Renda média bruta familiar no mês em R\$
Classe A	9.263
Classe B1	5.241
Classe B2	2.654
Classe C1	1.685
Classe C2	1.147
Classe DE	776

ANEXO D

TABELA PARA A INDICAÇÃO DA EDUCAÇÃO INFANTIL E O ENSINO FUNDAMENTAL PELA CNE (CNE/CEB nº 7, de 19 de abril de 2007).

Etapa de Ensino	Faixa Etária Prevista	Duração
Educação Infantil	Até cinco anos de idade	
Creche	Até três anos de idade	
Pré-Escola	4 e 5 anos de idade	
Ensino Fundamental	Até 14 anos de idade	nove anos
Anos iniciais	De seis a 10 anos de idade	5 anos
Anos finais	De 11 a 14 anos de idade	4 anos

ANEXO E
DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO NO CEP/UFS.




UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR
Rua Cláudio Batista S/N- Centro de Pesquisas Biomédicas - Bairro Sanatório
CEP: 49060-100 Aracaju -SE / Fone:(79) 2105-1805
E-mail: cephu@ufs.br

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Protocolo de Pesquisa intitulado: “ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEMIA FALCIFORME E ALTERAÇÕES BUCAIS EM UMA COORTE DE SERGIPE – REGIÃO NORDESTE DO BRASIL”, protocolo CEP 402/2011 e Nº CAAE – 0365.0.107.000-11, sob orientação da pesquisadora **Prof. Dra. Rosana Cipolotti** foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe- CEP/UFS em reunião realizada dia **07/12/2011**.

Cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/UFS os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Res. CNS 196/96).

Aracaju, 16 de dezembro de 2011.


Prof. Ms. Anita Herminia Oliveira Souza
Coordenadora do CEP/UFS